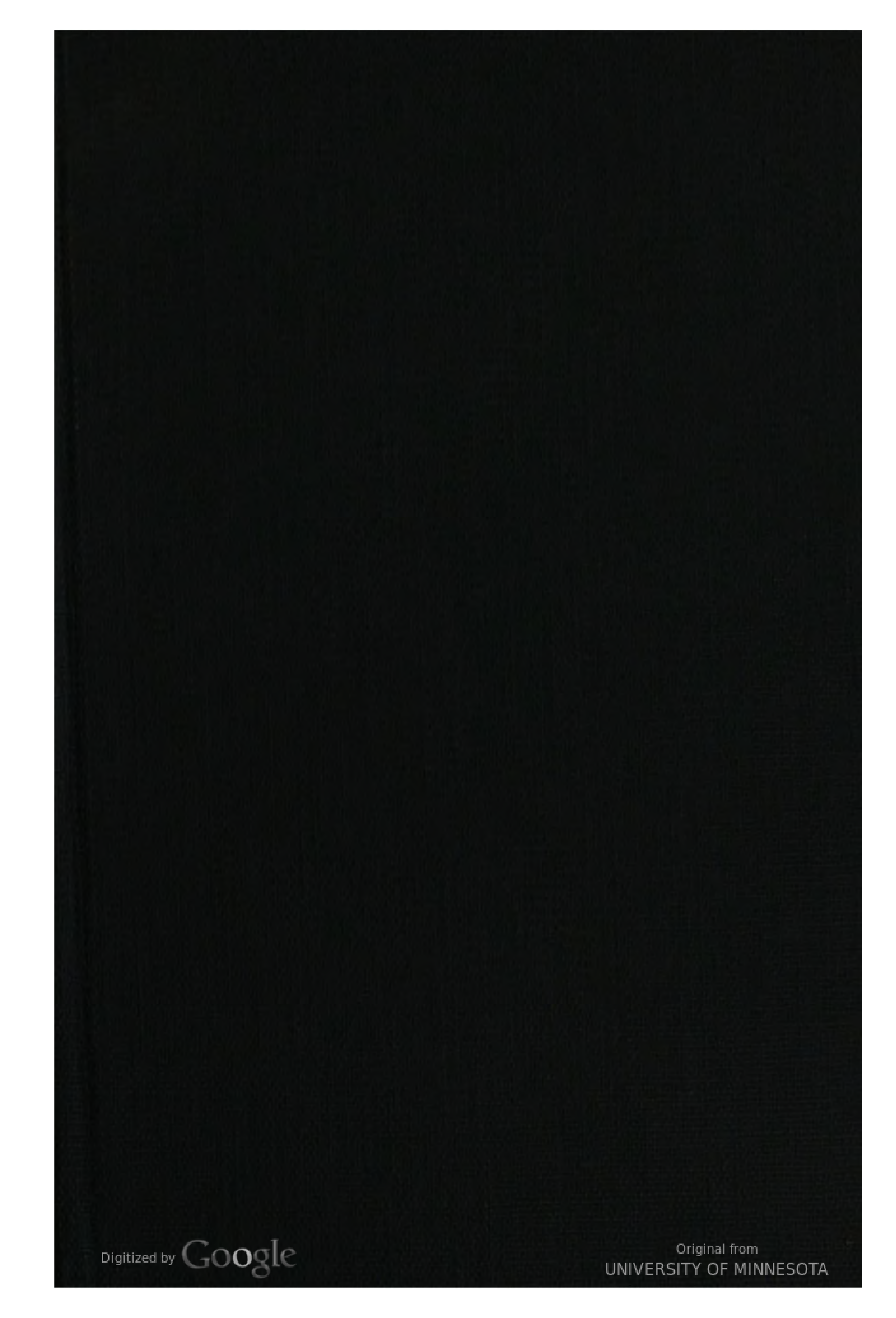


ARCHIV
FÜR
DERMATOLOGIE UND SYPHILIS

BEGRÜNDET VON **H. AUSPITZ** UND **F. J. PICK**

HERAUSGEGEBEN VON

J. JADASSOHN-BRESLAU UND **W. PICK**-TEPLITZ-SCHÖNAU

ORIGINALIEN

129. BAND

MIT 63 TEXTABBILDUNGEN



BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1921

Druck der Spamerschen Buchdruckerei in Leipzig.

Inhaltsverzeichnis.

Seite



Eine eigenartige, lokalisierte Hautveränderung, hervorgerufen durch intraperitoneale Einspritzung eines Polypeptides.

Von

Emil Abderhalden und **Arthur Weil.**

(Aus dem Physiologischen Institut der Universität Halle a. S.)

Mit 4 Textabbildungen.

Es ist eine allgemein bekannte Tatsache, daß zahlreiche Veränderungen der Haut auf Störungen im Stoffwechsel zurückzuführen sind. Man hat in neuerer Zeit immer mehr erkannt, daß kein einziges Organ im Organismus für sich besteht, vielmehr sind alle durch innige Wechselbeziehungen miteinander verknüpft. Auf der äußeren Haut spiegeln sich viele Vorgänge ab, die ihren ersten Ursprung in weit entlegenen Organen haben. Es muß unser Bestreben sein, diesen Beziehungen mehr und mehr auf den Grund zu kommen. Die Vorstellung, wonach in der Hauptsache chemische Einflüsse in Frage kommen, hat mehr und mehr einer anderen Platz gemacht, wonach ebensogut physikalisch-chemische Einwirkungen stattfinden können. Chemische, physikalische und chemisch-physikalische Vorgänge sind überhaupt nicht trennbar. Überall, wo wir in den Zellen Veränderungen bemerken, müssen wir mit der Möglichkeit bestimmter Zustandsänderungen einzelner Zellbestandteile rechnen. Wesentliche Bestandteile der Zelle befinden sich im kolloiden Zustand. Dieser ist dadurch ausgezeichnet, daß er sehr leicht Veränderungen unterliegt. Diese können auf die mannigfaltigste Weise hervorgerufen werden. Während manche Stoffe direkt auf den Zellinhalt einwirken, haben andere einen indirekten Einfluß. Es kommt hier in erster Linie die Versorgung der Zellen mit dem nötigen Nährmaterial in Frage und die gleichzeitig damit verknüpfte Fortnahme von Stoffwechselzwischen- und -endprodukten. Veränderungen des Kreislaufes haben immer Schädigung der zugehörenden Zellbezirke im Gefolge.

Bei Versuchen der Ursache des Schocks bei der Erzeugung von Anaphylaxie auf den Grund zu kommen, haben wir das Verhalten einer Reihe von Polypeptiden auf den tierischen Organismus geprüft. Wir gingen von der einfachsten Aminosäure, der Aminoessigsäure = Glykokoll (Glycin) aus. Diese Aminosäure verbanden wir säureamidartig mit einem zweiten Molekül des gleichen Eiweißbausteines. Man gewinnt



so daß Dipeptid Glycylglycin. Aus diesem stellten wir ein Tripeptid, bestehend aus 3 Molekülen Glykokoll her. Wir gewannen ferner durch Hinzufügung von je einem weiteren Molekül von Glykokoll das Tetra-, Penta-, Hexa-, und Heptapeptid. Von jedem Produkt, angefangen vom Glykokoll bis herauf zum Heptapeptid, spritzten wir Meerschweinchen von etwa 500 g Gewicht 0,1 g in die Bauchhöhle. Während bis zum Pentapeptid die Einspritzung regelmäßig ohne jede Folgeerscheinung ertragen wurde, bemerkten wir in wiederholten Versuchen etwa 3 Tage nach der Einspritzung des Heptapeptids, Hexaglycyl-glycin, daß die Haut auf der Höhe der Kreuzwirbel sich zu beiden Seiten der Wirbelsäule stark zu röten begann. Die betreffende Stelle fühlte sich warm an. Bei ihrer Berührung äußerten die Tiere Schmerzen. Nach weiteren 2 Tagen hatte sich die Epidermis in trockenen Borken abzulösen begonnen. Es traten in der Tiefe erbsen- bis bohnengroße Blutungen auf (Abb. 1). Die ganze Erscheinung zeigte sich symetrisch zu beiden Seiten der erwähnten Gegend in zwei etwa 4—5 cm langen und 2,5—3 cm breiten Streifen (Abb. 2). Nach etwa 30 Tagen hatte sich die ganze Epidermis in diesem Bereich mitsamt den Haaren abgestoßen. Es bildete sich eine mattseidenglänzende Haut (Abb. 3). Nach weiteren 10 Tagen trat wieder Haarbildung auf. Die kahlen Stellen wurden allmählich wieder bedeckt (Abb. 4).

Während diese eigenartige Erscheinung sich bei intraperitonealer Einspritzung regelmäßig zeigte, blieb sie stets aus, wenn das erwähnte Polypeptid unter die Haut gespritzt wurde. Diese Beobachtung legt die Vermutung nahe, daß der Angriffspunkt für die Veränderungen in der Bauchhöhle zu suchen ist. Es ist möglich, daß eine Reizung der Bauchgeflechte des Nervus sympathicus vorliegt, und daß diese Zentren direkt geschädigt werden. Damit würden dann vielleicht auch Gefäßnerven betroffen, die die Blutgefäße der betreffenden Hautbezirke versorgen[1]). Da jedoch andere Schädigungen nicht aufgefunden werden konnten, so genügt diese Erklärung nicht, denn es ist nicht einzusehen, weshalb nicht auch Veränderungen z. B. am Darmkanal usw. auftraten. Es ist auch an die Möglichkeit kleiner Embolien zu denken, doch bestehen auch gegenüber dieser Vorstellung Schwierigkeiten, weil eine so strenge Lokalisation zu beobachten war. An eine spezifische Einstellung des erwähnten Polypeptides auf Bestandteile der betroffenen Hautbezirke ist auch kaum zu denken. Erwähnt sei noch, daß die mikroskopische Untersuchung der Haut 8 Tage nach stattgefundener Injektion ergab, daß die Epidermis in der äußersten Schicht verschwunden und das Bindegewebe des Coriums stark vermehrt war.

Beim Bestreben, die beobachtete Hauterscheinung auf Reizung

[1]) C. Amsler u. E. P. Pick, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **85**, 61. 1919.



Abb. 1. **Meerschweinchen V. 5 Tage nach der Injektion von 0,1 g Hexaglycyl-glycin.**



Abb. 2. **Meerschweinchen I. 20 Tage nach der Injektion von 0,1 g des Heptapeptids.**

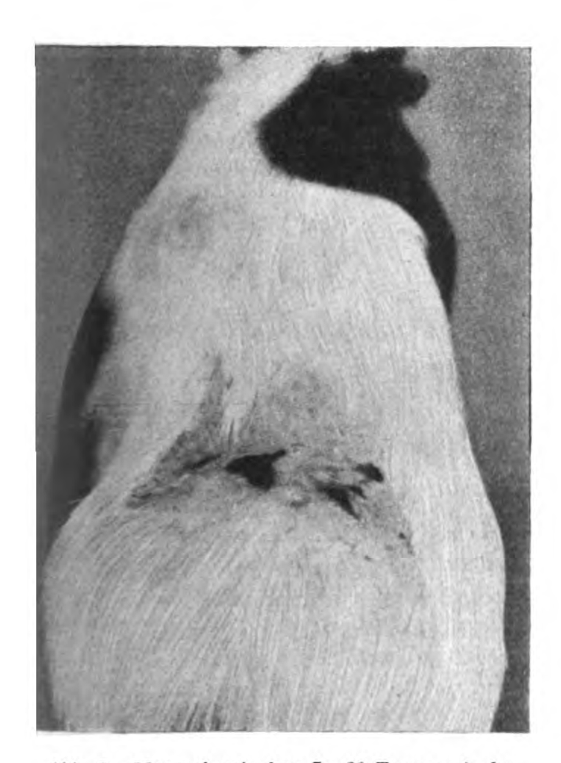


Abb. 3. **Meerschweinchen I. 30 Tage nach der Injektion.**



Abb. 4. **Meerschweinchen V. 40 Tage nach der Injektion.**

nervöser Zentren und insbesondere auf Gefäßnervenzentren zurückzuführen, sei daran erinnert, daß der Altmeister auf dem Gebiete der Physiologie und Pathologie des Stoffwechsels der Hautzellen, Unna[1]), die Zusammenhänge der verschiedensten Bezirke der Haut mit den einzelnen Nervenbahnen in einem Schema dargestellt hat. Wir haben bekanntlich Gefäßnervenzentren in der Medulla oblongata und wahrscheinlich solche in höheren Teilen des Zentralnervensystems. Dann finden sich zahlreiche Zentren im Rückenmark und endlich hat die Erfahrung gezeigt, daß es Zentren gibt, die noch weiter peripher gelegen sind. Wir wissen, daß die verschiedenen Zentren auf bestimmte Stoffe (Coffein, Strychnin, Amylnitrit usw.) ganz verschieden reagieren, je nach dem Zentrum, das von dem Reiz betroffen wird. Besonders ausführlich sind diese Verhältnisse für das vom Nervus splanchnicus versorgte Gebiet studiert worden. In diesem Zusammenhange sei kurz darauf hingewiesen, daß mancherlei Hauterscheinungen auf lokalisierte Vasomotorenreizung zurückgeführt worden sind. Es sei an die verschiedenartigen Arzneiexantheme erinnert (Jod-, Quecksilberexanthem), ferner an die Hauterscheinungen beim Gebrauch von Antipyrin, Veronal usw. Auch in diesen Fällen ist nicht vollständig aufgeklärt, weshalb eine ganz spezifische Lokalisation angetroffen wird. Bei dem von uns mitgeteilten Fall haben wir noch die Besonderheit, daß die Erscheinung nur dann aufgetreten ist, wenn die Substanz in die Bauchhöhle eingespritzt wurde. Ferner ist gewiß nicht ohne Interesse, daß das Produkt eine bestimmte Molokulargröße haben mußte, um den betreffenden Einfluß ausüben zu können. Wir werden diese Studien fortsetzen.

[1]) Vorlesungen über allgemeine Pathologie der Haut. Dermat. Monatshefte 9, 11. — Die Histopathologie der Hautkrankheiten. Berlin 1894.



Carcinomentwicklung auf psoriatischer Basis.

Von

Dr. **Arthur Alexander.**

(Aus der Dermatologischen Abteilung des Städt. Krankenhauses Charlottenburg [Prof. C. Bruhns].)

Mit 1 Textabbildung.

Die Entstehung von Carcinomen auf älteren Psoriasisherden ist unzweifelhaft ein sehr seltenes Ereignis und die vorhandene Kasuistik ist demgemäß verhältnismäßig klein. In Deutschland ist bislang überhaupt nur eine Arbeit über dieses Thema publiziert worden, und zwar von Hebra[1]), der im Jahre 1887 eine einschlägige Beobachtung mitteilte und bei dieser Gelegenheit die wenigen, damals bekannten Fälle zusammenstellte. Seitdem sind, und zwar ausschließlich in der ausländischen Literatur, noch weitere Publikationen hinzugekommen, die jedoch, wie ich weiterhin ausführen möchte, keineswegs alle als reine Psoriasiscarcinome, sondern zum größeren Teile als Arsenkrebse aufzufassen sind.

In folgendem möchte ich, veranlaßt durch einen vor kurzem beobachteten Fall von reinem Psoriasiscarcinom, diese ganze Frage an der Hand des vorliegenden, kasuistischen Materials kurz erörtern und zugleich auch meine eigene Beobachtung, die ich bereits in der Berliner Dermatologischen Gesellschaft vorgestellt habe[2]), einem weiteren Kreise zugänglich machen.

B., 35 Jahre alt. Elektromonteur.

Anamnese: Pat. leidet seit 15 Jahren an Psoriasis, er nahm zum ersten Male Arsentropfen gleich nach Beginn seiner Krankheit, und zwar etwa 8 Wochen lang, dann nach 2 Jahren desgleichen, nach weiteren 2 Jahren desgleichen, und dann 1915 wieder, jedesmal etwa 8 Wochen lang. Nach der zweiten Arseneinnahme bemerkte Pat. eine Braunfärbung am Körper und Warzen an den Händen, welch letztere nach der dritten Arsenzufuhr noch zunahmen. Seitdem beständen sie ziemlich unverändert fort, die Braunfärbung habe allmählich etwas abgenommen, sei jedoch noch deutlich an einzelnen Stellen erkennbar. An den übrigen Teilen des Körpers habe er, wie er mit Bestimmtheit angibt, niemals warzenähnliche Gebilde gehabt, sondern immer nur die roten, schuppenden Herde der ursprünglichen Schuppenflechte, die niemals recht abgeheilt seien. Vor etwa $1^1/_2$ Jahren fing einer von diesen Herden am rechten Oberschenkel an zu

[1]) Monatshefte f. prakt. Dermatol. 1887, S. 1.

[2]) Sitzung vom 10. II. 1920.



nässen, bedeckte sich mit einer mehr feuchten Borke und wurde schließlich zu einem Geschwür, das dem Pat. sehr große Schmerzen bereitete. Die übrige Anamnese bietet nichts Bemerkenswertes, Lues negatur.

Status: Seinem Alter entsprechend aussehender Mann in normalem Ernährungszustand. Am ganzen Körper verstreut, insbesondere an den typischen Stellen (Ellenbogen und Knie), aber auch an anderen Partien zahlreiche nummuläre und zu Gyri und Halbkreisen angeordnete Psoriasisherde. Andeutung von Braunfärbung am Rumpf, an den Achselfalten stärkere Pigmentierungen. An beiden Handtellern zahlreiche voneinander getrennt stehende Warzen (Arsenkeratosen), alle von ziemlich gleichmäßigem Aussehen, keine durch ihre Größe oder durch Krustenbildung, resp. Andeutung von Geschwürsbildung, sich von den übrigen unterscheidend. An den Fußsohlen keine Keratosen.

Im oberen Drittel des rechten Oberschenkels fällt inmitten zahlreicher, etwa fünfzigpfennig- bis markstückgroßer, psoriatischer Efflorescenzen ein talergroßes Geschwür mit wallartig aufgeworfenen, hart sich anfühlenden Rändern auf, dessen Grund teils mit roten Granulationen bedeckt ist, teils weißlich, gelbliche Einlagerungen zeigt (vgl. Abb.).

Rings um das Geschwür herum, vom Rande her einige Millimeter distalwärts sich erstreckend, ist die Haut deutlich gerötet und etwas schuppend, so daß es den Anschein erweckt, als sei hier der ursprünglich vorhandene Psoriasisherd, aus dem das Geschwür hervorgegangen ist, in seinem Rest noch erhalten.

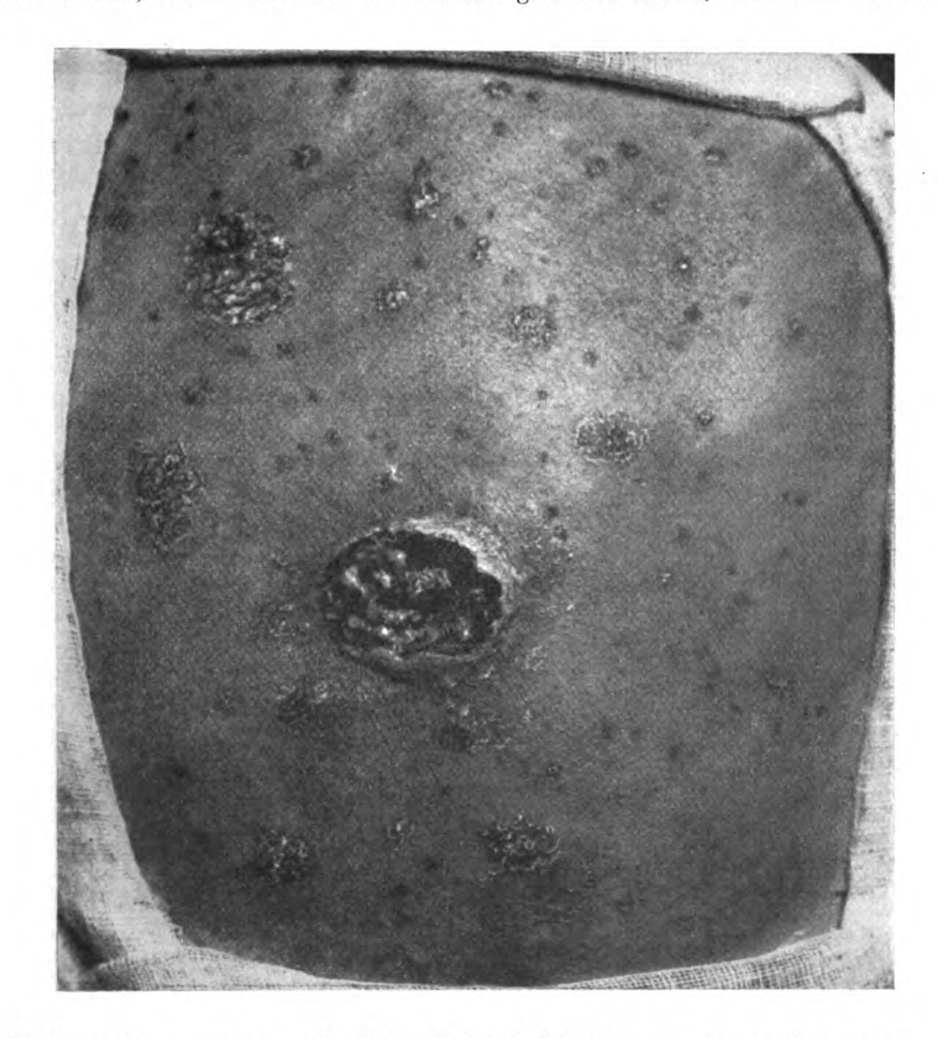
Das Geschwür ist bei der geringsten Berührung ganz außerordentlich schmerzhaft. Wassermann negativ. Keine Inguinaldrüsen. Urin ohne Eiweiß und Zucker. An den inneren Organen nichts Besonderes.

Differentialdiagnostisch kam außer Ca. hier eigentlich nur Mycosis fungoides in Betracht, doch sprach dagegen neben dem guten Allgemeinzustand des Kranken vor allem der Umstand, daß nur eine ulcerierte Stelle da war, während wir bei Mycosis fungoides im Stadium der Tumorbildung das Entstehen mehrerer fungöser Stellen hätten erwarten sollen. Lues war — abgesehen von der fehlenden Anamnese und der negativen WaR. — wegen des Aussehens des Geschwürs von vornherein sehr unwahrscheinlich, desgleichen Tuberkulose, so daß schon aus rein klinischen Erwägungen heraus, die Diagnose Ca. am meisten Wahrscheinlichkeit hatte. Trotz alledem wurde, um ganz sicher zu gehen, eine Probeexcision gemacht, und zwar wurde von dem Rande des Geschwürs ein keilförmiges Stück nebst der angrenzenden, rötlich aussehenden Umgebung bis weit ins Gesunde hinein excidiert, ausgehend von dem Gedanken, daß es vielleicht möglich sein werde, histologisch die gerötete Umgebung des Ulcus als Psoriasis zu differenzieren und so direkt den Übergang von gesunder Haut in psoriatische und schließlich in Ca. darstellen zu können.

Histologische Untersuchung: Die der geröteten Umgebung entsprechenden, peripheren Teile des Schnittes zeigten außer kleinzelliger Infiltration des Papillarkörpers und Ödembildung daselbst keine pathologischen Veränderungen, speziell ist das Rete nicht verbreitert und die Hornschicht von normaler Dicke und Beschaffenheit. Dagegen finden wir weiter zentralwärts, an den der Mitte des Geschwürs entsprechenden Abschnitten des Präparates sehr hochgradige Ver-



änderungen. Papillarkörper und die gesamte Cutis bis in das Unterhautfettgewebe hinein sind durchsetzt von in Strängen und drüsenartig angeordneten, epithelialen, die Farbe stark annehmenden Zellen mit großen Kernen. Diese unterscheiden sich in ihrer Beschaffenheit im allgemeinen nicht wesentlich von anderen Epithelien, an einzelnen Stellen jedoch ist die Differenzierung von Kernen und Protoplasma nicht mehr möglich, die Zellen sind größer und undurchsichtiger als normal, färben sich mit van Gieson gelb und bilden, indem sie zu Ver-



bänden zusammentreten, deutliche Zwiebelschalenformen. An anderen Stellen wieder sieht man deutliche Kernteilungsfiguren. Am Rand dieser eben beschriebenen, epithelialen Zellwucherung finden sich große Mengen von Plasmazellen. Das Elastin ist fast völlig geschwunden.

Es handelt sich demnach mit Bestimmtheit um ein tiefgreifendes, verhornendes Carcinom, das sich auf einer Stelle, an der vorher eine psoriatische Efflorescenz gesessen hatte, im Laufe von etwa $1^1/_2$ Jahren, also relativ schnell entwickelt hatte. (Krompechers Basalzellenkrebs

resp. ein von den Hautdrüsen ausgehendes Epitheliom [Ricker und Schwalb]).

Therapie: Röntgentiefenbestrahlung mit stufenförmiger Filterung (1, 2, 3 mm) kombiniert mit Oberflächenbestrahlung. Abheilung des Ca, innerhalb von 3 Monaten.

Das bisher in der Literatur vorliegende kasuistische Material über das Thema, Psoriasis und Carcinom ist, wie ich schon sagte, nicht sehr umfangreich. Ich habe im ganzen folgende Fälle auffinden können:

1. Pozzi[1]) berichtet von einem 45 jährigen Mann, der 25 Jahre lang an Psoriasis litt. 5 Jahre nach Beginn der Psoriasis begann das sehr langsam wuchernde Epitheliom als kleine Excoriation am Fuß. Keine histologische Untersuchung. As.-Behandlung nicht erwähnt, desgleichen Keratosen.

2. Cartaz[2]) beobachtete einen 40 Jahre alten Herrn, der seit 23 Jahren eine Psoriasis hatte und an der Vola manus und an der Planta pedis schuppende Efflorescenzen aufwies. Eins von diesen warzigen Gebilden an der zweiten Phalanx des rechten vierten Fingers ging in Carcinombildung über. Operation, Heilung. Kein histologischer Befund. As. zweifelhaft.

3. Tillaux[3]) teilt einen Fall von Carcinom der Dorsolumbalregion mit, bei dem keine Keratosen erwähnt werden. As. zweifelhaft. Histologischer Befund ergibt Ca. Günstiger Ausgang.

James White[4]) berichtet über 2 einschlägige Fälle.

4. Im ersten Fall handelt es sich um eine etwa 20 Jahre alte Psoriasis, die ausschließlich mit As. behandelt worden war. Nach etwa 15 jähriger Dauer der Psoriasis begannen mehrere der psoriatischen Flächen in Keratosen überzugehen und noch einige Jahre später ging eine dieser Warzen an der rechten Vola manus und ebenso an der linken Handfläche in Carcinombildung über. Amputation der rechten Hand und des zweiten und dritten Fingers der linken. Heilung. Die mikroskopische Untersuchung bestätigte die Diagnose Carcinom.

5. Der zweite Fall betraf einen seit seiner Jugend an Psoriasis leidenden 52 Jahre alten Herrn, der, nachdem er viel As. genommen hatte, in seinem 40. Lebensjahre Keratosen der Handteller, von denen eine, nahe dem rechten Handgelenk in Geschwürsbildung überging, bekam. Außerdem zeigt Pat. kleine Geschwüre in der Glutaealfalte nahe der Analöffnung, am Penis und in den Leistenbeugen, Operation, Exitus an Sepsis. Mikroskopisch fand sich Carcinom.

Hutchinson[5]) berichtet über 2 Fälle.

6. Sein erster Fall betraf einen Psoriatiker, der As. genommen hatte und der dann Keratosen der Handteller und der Fußsohlen aufwies, von denen eine in ein trotz vieler therapeutischer Maßnahmen sich stetig vergrößerndes Ulcus überging, das daher schließlich excidiert wurde. Die mikroskopische Untersuchung ergab kein eindeutiges Resultat.

7. Hutchinsons zweiter Fall war ein 35 Jahre alter Mann, Psoriatiker, der lange Zeit mit As. behandelt, Keratosen der Handteller und der Fußsohlen

---

[1]) Bull. et mém. de la soc. anat. de Paris. 1874.

[2]) Gaz. des hôp. 1878, S. 750.

[3]) Bull. et mém. de la soc. de chirurg. de Paris 1877, S. 351, zit. nach Udo I. While: Arsenical cancer with Report of a case. Amer. journ. of cut. diseases Bd. 30, 192. 1912.

[4]) Amer. journ. of the med. sciences. 1885.

[5]) Brit. med. journ. 10. XII. 18[illegible]

aufwies und nach einiger Zeit einen Krebs am Scrotum bekam. Ausgang und histologische Untersuchung unbekannt.

Der gleiche Autor [1]) berichtet dann noch

8. einen 3. Fall, bei dem nach langem Bestehen einer Psoriasis und großen Mengen Arsenverbrauch 2 Psoriasisstellen, eine in der Unterbauchgegend, eine am Rücken in carcinomatöse Geschwüre sich umbildeten, die eine Inguinaldrüsenschwellung zur Folge hatten, die ebenfalls in Ulcerationsbildung überging. Exitus an Erschöpfung. Die Hände waren rauh und trocken, aber keine Keratosen waren nachweisbar. Letztere fehlten ebenfalls, resp. sind wenigstens nicht hervorgehoben bei dem

9. von Arbutnot Lane [2]) beobachteten Fall eines 60jährigen Mannes, der 30 Jahre hindurch As. genommen hatte. Nachdem ein ulceriertes Epitheliom am Unterarm operativ entfernt worden war, bildeten sich ein Jahr später multiple Carcinome, im ganzen 11 an verschiedenen Stellen des Körpers. An einer von ihnen, nahe der Analöffnung, schien das Geschwür direkt auf einer Psoriasisplaques zu sitzen. Histologisch war die Diagnose Ca. sicher.

Sehr charakteristisch und recht ähnlich dem letztgenannten ist dann

10. Hebras [3]) Fall. Es handelt sich um einen Herrn in mittleren Jahren, der seit lange an einer zunächst gewöhnlichen Psoriasis litt, die mit den üblichen Mitteln, auch As., behandelt wurde. Hier wandelte sich im Laufe von Jahren ein großer Teil der Psoriasisefflorescenzen in harte, warzige, mehr trockene Gebilde um, von denen einige carcinomatös entarteten. Tod an Erschöpfung.

11. Crocker und Pernet [4]) publizierten dann ferner 1901 einen mit As. behandelten Psoriasisfall, bei dem außer Keratosen an den Fingern sich Epitheliome an den letzteren und an der Hand einstellten. Nach Amputation trat Heilung ein.

12. Hartzell [5]) stellte 1899 das bis dahin über unser Thema vorliegende Material zusammen und fügte eine eigene Beobachtung hinzu: Eine 35 Jahre alte Dame, die seit etwa 20 Jahren an Psoriasis litt und lange Zeit As. genommen hatte, bekam Keratosen an den Handtellern und den Fußsohlen und der linken Brust, von denen einige in carcinomatöse Ulcerationen übergingen. Exitus an einer Metastase in der Inguinalgegend. Carcinom histologisch verifiziert.

Jay F. Shamberg [6]) demonstrierte auf der 30. Jahresversammlung amerikanischer Dermatologen 2 Fälle von multiplen Hautcarcinomen mit Keratosis, beide bei Psoriatikern, die sehr lange Zeit As. genommen hatten.

13. Im ersten Falle war der Rumpf der Sitz von verhornten stecknadelkopf- bis fingernagelgroßen Efflorescenzen, einige waren braun pigmentiert, an den Extremitäten waren sie weniger zahlreich. Außerdem wies Pat. 3 carcinomatöse Ulcerationen in der Regio interscapularis, am äußeren Malleolus des rechten Beines und an der Dorsalfläche des rechten Daumens bis zu $1^1/_2$ cm Größe auf.

---

[1]) Arch. of Surgery. 1898.
[2]) Brit. med. journ. 9. II. 1894.
[3]) Monatshefte f. prakt. Dermatol. 1887, S. 1.
[4]) Brit. med. journ. 1901, S. 864.
[5]) Amer. journ. of the med. sciences. 1899, S. 265.
[6]) The Journ. of cut. diseases incl. Syph. Jan. 1907.



14. Im zweiten Fall handelt es sich um eine junge Frau, die an beiden Beinen zahlreiche, geschwürige Stellen zeigte, die von Fingernagelgröße bis Markstückgröße waren. (Stelwagen und Thomas Gillchrist sprachen in der Diskussion die Überzeugung aus, daß in solchen Fällen das primäre immer eine durch As. hervorgerufene Hyperkeratose sei, aus welcher erst sekundär das Carcinom entstände. Auch Hartzell, der bereits 1899 in seiner Arbeit diese Auffassung vertreten hatte, stimmte ihnen bei und teilte mit, daß er seit seiner Publikation über dieses Thema 2 weitere Fälle von Psoriasis gesehen habe, wo Ca. auf lange fortgesetzten As. Gebrauch folgte. Shamberg selbst allerdings glaubt nicht an einen Zusammenhang der carcinomatösen Entartung mit Arsen.)

Es folgt dann 1906 in der Londoner Dermatologischen Gesellschaft eine kurze Demonstration von Whitefeld und Percy Sargent.

15. Ersterer[1]) zeigte eine Frau von 42 Jahren, die seit Jahren an Psoriasis litt und ein Carcinomgeschwür an der Schulter hatte, das seit 5—6 Jahren bestand. Es war nicht ganz klar, ob es aus einer Psoriasisplaque entstanden war oder nicht, es lag jedoch inmitten eines psoriasisähnlichen Fleckes. Röntgenbehandlung.

Noch kursorischer wird

16. Sargents[2]) Fall mitgeteilt. Frau von 31 Jahren, die seit der Kindheit an Psoriasis litt und ein großes carcinomatöses Ulcus an der rechten Unterbauchgegend hatte, mit sekundärer, metastatischer Inguinaldrüsenschwellung. Beide Autoren erwähnen nichts von einer Arsenbehandlung, desgleichen auch nichts von Keratosen. Diese letzteren fehlten ebenfalls, wie der Autor ausdrücklich hervorhebt in einem von Gray[3]) eingehend beschriebenen Fall:

17. 56 Jahre alte Frau, die seit ihrem 24. Lebensjahr an einer, trotz Arsen und äußerer Behandlung nie völlig abgeheilten Psoriasis litt. Seit 10 Jahren bestand an der linken Glutaealfalte ein carcinomatöses Ulcus. Anschließend an seinen linken Rand fand sich eine Psoriasisplaque. Excision des Ulcus, das sich mikroskopisch als Ca. erwies.

Überblickt man die mitgeteilten 18 Fälle und versucht man sich über ihre Pathogenese Klarheit zu verschaffen, so muß man wohl in klinischer Beziehung 2 Gruppen unterscheiden: Eine, bei der wirklich ein direkter Übergang der psoriatischen Stellen in Carcinom teils direkt beobachtet, teils sehr wahrscheinlich ist, eine andere Gruppe, bei der es sich gar nicht um derartige Psoriasiscarcinome handelt, sondern um einen Übergang von durch die Arsenbehandlung entstandenen Keratosen in Krebsbildung. Daß derartige atypische Degenerationen von Arsenwarzen hin und wieder, wenn auch natürlich im Verhältnis zu der ungeheuren Häufigkeit von interner Arsendarreichung sehr selten vorkommt, ist ja seit langen bekannt, und Udo I. While[4]) (Neuyork) hat erst vor kurzem die einschlägigen Fälle gesammelt. Aus seiner Arbeit geht hervor, daß die Arsencarcinome zwar mit Vor-

[1]) The brit. journ. of dermatol. 1906, S. 40.
[2]) Ebenda S. 40.
[3]) Brit. journ. of dermatol. 1912.
[4]) l. c.

liebe sich bei solchen Kranken entwickeln, die an irgendwelchen Abnormitäten der allgemeinen Decke leiden, daß sie aber auch bei Kranken, die Arsen aus anderen Ursachen (Bronchitis, Epilepsie usw.) bekommen haben, vorkommen. Hartzell[1]) hält bei allen von ihm zusammengestellten Fällen (Pozzi, Cartaz, White [2 Fälle], Hutchinson [3 Fälle], Hebra, Arbuthnot Lane und bei seinem eigenen Fall) die Wahrscheinlichkeit, daß es sich um Arsencarcinome handelt, für sehr groß. Aber ich glaube doch, daß diese Frage nicht so generell entschieden werden darf, daß vielmehr jeder Fall gesondert darauf zu prüfen ist, ob Arsencarcinom vorliegt oder ein Übergang von Psoriasis in Carcinom.

Die Voraussetzung für ein Arsencarcinom ist natürlich zunächst einmal, daß überhaupt Arsen gegeben wurde: das geht aus den Krankengeschichten nicht immer mit Sicherheit hervor, aber es ist besonders bei den älteren Fällen sehr wahrscheinlich, da, wie auch While bemerkt, bei jeder einigermaßen länger dauernden Psoriasis Arsen gegeben sein dürfte, insbesondere zu einer Zeit, als man noch Arsen für das Heilmittel gegen Psoriasis hielt. Ein wertvoller Fingerzeig in dieser Richtung ist natürlich das Vorhandensein von echten Keratosen der Handteller oder Fußsohlen, das ja immer ein sicheres Anzeichen von Arsenzufuhr und von einer gewissen Überempfindlichkeit gegen dieses Medikament ist, aber es kann natürlich jemand große Dosen Arsen genommen haben und er kann (übrigens auch bei relativ recht geringen Dosen wie z. B. unser Fall) Arsenwarzen haben, ohne daß deshalb das Hautcarcinom, das er hat, ungedingt die Folge des Arsens zu sein braucht.

Welche Kriterien haben wir nun in rein klinischer Hinsicht, um zu entscheiden, ob in einem speziellen Fall Arsencarcinom oder Psoriasiscarcinom vorliegt?

A. relativ einfach ist die Entscheidung in den Fällen, bei denen Arsenwarzen an den Handtellern und den Fußsohlen direkt in Krebsbildung übergehen (Crocker und Pernet, Cartaz, Whites erster Fall, Hartzell, Hutchinsons erster Fall). Diese Beobachtungen dürfen wir wohl als mit Sicherheit durch Arsen bedingte Carcinome auffassen.

B. Ferner dürfen wir auch wohl solche Fälle, bei denen ohne Bevorzugung der eben erwähnten Prädilektionsstellen von vornherein das Carcinom in der Mehrzahl auftritt, als Arsencarcinome auffassen, denn es ist ja a priori klar, daß das überall cirkulierende Arsen, wenn es überhaupt die Neigung hat, atypische Wucherungen anzuregen, diese Neigung leicht an mehreren Stellen offenbaren wird. (Arbuthnot Lane, Hutchinsons dritter Fall, Whites zweiter Fall, Shambergs beide Fälle, Hebra.)

C. Dagegen scheint es mir berechtigt zu sein, daß man bei solchen Fällen, bei denen nur eine einzelne Psoriasisefflorescenz carcinomatös

[1]) l. c.



entartet (mein eigener Fall, Gray, Pozzi, Whitefield, Hutchinsons zweiter Fall, Percy Sargent, Tillaux) einen direkten Übergang der Psoriasisefflorescenz in Carcinombildung annehmen muß, ohne dem Arsen dabei eine irgendwie auslösende Wirkung zuschreiben zu müssen. Für meinen eigenen Fall möchte ich das mit Sicherheit deswegen annehmen, weil der Patient mit großer Bestimmtheit behauptet, daß die betreffende Stelle sich bis vor $1^1/_2$ Jahren in keiner Weise von den übrigen Psoriasisstellen unterschied, und daß erst seit dieser Zeit die Veränderungen eingetreten sind, die zur Geschwürsbildung geführt haben. Da nun Patient seit 5 Jahren überhaupt kein Arsen genommen hat und tatsächlich die zahlreichen Psoriasisstellen, die er auch jetzt noch am Körper hat, in keiner Weise von dem gewöhnlichen Habitus der Schuppenflechte abweichen, so liegt, glaube ich, kein Grund vor, hier einen Zusammenhang zwischen Arsenzufuhr und Carcinombildung anzunehmen. Für die übrigen von mir dieser Gruppe zugerechneten Fälle kann ich das mit gleich großer Sicherheit nicht behaupten, weil die klinischen Daten nicht immer so ausführlich mitgeteilt sind, daß man gerade über diesen Punkt sich ein einigermaßen sicheres Bild machen könnte. Immerhin scheint mir aber doch in den genannten Fällen der reine Übergang psoriatischer Stellen in Carcinombildung die bei weitem wahrscheinlichste Deutung zu sein.

Natürlich bietet uns diese Annahme noch lange keine Erklärung dafür, warum denn in der ungeheueren Mehrzahl der Fälle von Schuppenflechte die Carcinombildung ausbleibt und warum sie in diesen wenigen eintritt. Als begünstigendes Moment mag wohl ein gewisses Alter der Einzelefflorescenzen resp. eine außergewöhnliche Hartnäckigkeit im Verlauf der Schuppenflechte überhaupt und eine ungewöhnliche Resistenz gegenüber den üblichen Behandlungsmethoden mitspielen, wie wir sie in vielen der mitgeteilten Krankengeschichten, auch in unserer, angeführt finden. Auch traumatische Einwirkungen mögen wohl mitwirken. Daß ich dem Arsen eine wenigstens direkt auslösende Wirkung bei der Gruppe C. nicht zusprechen möchte, habe ich bereits ausgesprochen. Ich möchte das um so weniger annehmen, als es in der Dermatologie genug Analoga gibt, bei denen es, ohne daß Arsengebrauch, resp. Arsenmißbrauch überhaupt in Frage kommt, im Anschluß an längere Zeit bestehende, chronische Hautveränderungen zur Carcinombildung kommt. (Lupusca, Narbenca. Übergang von chronischen Röntgenulcera, resp. Röntgenwarzen in Ca.) Allerdings können diese Analoga, so interessant sie in allgemein pathologischer Beziehung sind, uns nicht darüber aufklären, warum in den obenerwähnten, wenigen Fällen die Acanthose der Psoriasis nicht, wie sonst an der Epidermiscutisgrenze haltmacht, sondern in schrankenlosem Wachstum in die Lederhaut hinein vordringt. Aber das sind ja Fragen, die über



unser Thema weit hinausgehen und deren restlose Beantwortung so lange unmöglich ist, als wir über die Ätiologie und Pathogenese des Carcinoms überhaupt so wenig im klaren sind, wie das zur Zeit noch immer der Fall ist.

Zusammenfassung.

Von den 18 bisher bekannten Fällen von Hautcarcinombildung bei Psoriatikern sind wohl die meisten, nämlich 11, als maligne Degenerationen von Arsenhyperkeratosen, als sogenannte „Arsenkrebse“ aufzufassen. Nur eine Minderzahl, nämlich 7, dürfen wir mit Sicherheit, resp. mit großer Wahrscheinlichkeit als reine „Psoriasiscarcinome“, d. h. als Übergänge von Psoriasisherden in Epitheliome bezeichnen.



Histologische Studien über mercurielle Hautveränderungen.

Von

Professor Dr. **Johan Almkvist** (Stockholm).

(Aus der Syphilidologischen Klinik des Karolinischen Instituts in Stockholm [Vorstand: Professor Dr. J. Almkvist].)

Die Veränderungen der Haut, welche infolge Quecksilberintoxikation auftreten können, gehören zu den sog. Toxidermien, d. h. artifiziellen Dermatitiden chemischen Ursprungs. Solche sind bekannt sowohl infolge äußerer wie innerer Ursachen, und das Quecksilber kann Hautveränderungen auf diesen beiden Wegen erzeugen. Die Veränderungen nach äußerer Einwirkung von Quecksilber sind bis jetzt als die gewöhnlichsten angesehen, was jedoch möglicherweise damit zusammenhängt, daß die Einreibungskur früher die häufigst angewendete Behandlungsmethode war. Eine statistische Berechnung, wie häufig Veränderungen nach äußerer und nach innerer Einwirkung auftreten, existiert bis jetzt noch nicht. Da aber nunmehr in Schweden hauptsächlich die Injektionsbehandlung angewandt wird und Einreibungen nur ausnahmsweise in Betracht kommen, so ist es erklärlich, daß wir hier in Stockholm merkurielle Hautveränderung infolge innerer Anwendung beträchtlich häufiger sehen.

Im Gefolge der Arbeit Köbners „Über Arzneiexantheme, insbesondere über Chininexanthem" (1877) wurde früher ein strenger Unterschied zwischen Hautveränderungen äußeren und inneren Ursprungs gemacht. Spätere Untersuchungen von Jadassohn[10]), Tomaszewski[11]) u. a. haben aber gezeigt, daß die Abgrenzung von äußeren und inneren Toxidermien keine absolute ist, wenn sie sich auch in mehrerer Hinsicht verschieden verhalten. Unsere Kenntnis der merkuriellen Hautveränderungen ist noch in vieler Beziehung lückenhaft. Selbst das klinische Bild kann man nicht als völlig feststehend ansehen. Die ziemlich umfangreiche Literatur beschreibt sehr wechselnde Formen sowohl bezüglich der Art der Hautveränderungen wie auch betreffs deren Ausbreitung. Es wurden beschrieben: Erythematöse Flecke (oft follikulär), diffuses Erythem, mehr oder weniger urtikarielle Erscheinungen, circumscriptes Ödem, Blutungen (sogar purpuraähnlich), Blasen, welche der Krankheit ein pemphigusähnliches Aussehen geben können, Pusteln, nässende und krustenbedeckte Hautpartien, so daß die Veränderungen



das Bild eines Ekzems annehmen, Hautinfiltration, Pigmentierung und am Ende des Krankheitsprozesses Schuppung, welche in einigen Fällen die größten Dimensionen annehmen kann. Die Ausbreitung wechselt sowohl betreffs der Lokalisation wie auch bezüglich der Größe der veränderten Hautoberfläche. Manche Hautkrankheiten haben eine bestimmte, charakteristische Lokalisation, welche in diagnostischer Hinsicht sehr wichtig ist, das mercurielle Exanthem aber kann überall auftreten. Bei äußerer Einwirkung fängt es zwar immer an der Applikationsstelle des Quecksilbermittels an, verbreitet sich aber später ganz unregelmäßig, bald kontinuierlich, bald auf mehr oder weniger entfernte Stellen überspringend. Bei innerer Einwirkung habe ich in einigen Fällen beobachtet, daß der Prozeß an mehr peripheren Stellen beginnt, wo die Haut kühl und etwas cyanotisch ist, z. B. auf den Streckseiten der Oberarme, in der Glutealregion, an den Waden, an Händen und Füßen, und daß bei der späteren Ausbreitung diese Stellen am stärksten verändert sind. Diese Lokalisation an kühlen und lividen Hautpartien habe ich in 12 von 21 Fällen gesehen, und in der Literatur ist diese Lokalisation, soviel ich weiß, nicht beschrieben. In anderen Fällen ist das merkurielle Exanthem inneren Ursprungs an verschiedenen Stellen des Rumpfes und des Gesichts lokalisiert, entweder allein oder außerdem auch noch an den Extremitäten. Das mercurielle Exanthem kann ferner von einem Enanthem begleitet sein, mit Veränderungen an den Konjunktiven, in der Mundhöhle, im Rachen, Larynx und in den Bronchien. Alle ausgebreiteten Fälle, die ich gesehen habe, sind ferner mit Fieber kombiniert. Auch diesbezüglich sind die Angaben in der Literatur etwas verschieden. Infolge des mit Fieber einhergehenden Enanthems und der Lokalisation am Rumpf und im Gesicht ähnelt das mercurielle Exanthem einmal dem Bild des Scharlachs, ein andermal demjenigen der Masern, was in der Literatur sehr oft, besonders von Tomasczewski[11]), betont wurde.

Über die Pathogenese der merkuriellen Hautveränderungen weiß man, wie bei den übrigen Toxidermien, sehr wenig. Man sagt gewöhnlich, daß sie auf einer besonderen Prädisposition oder sogar Idiosynkrasie beruhen. Tomacszewski hat dargetan, daß diese Idiosynkrasie nur in einzelnen Organen und nicht im ganzen Körper liegt, und spricht deshalb ganz richtig von einer Organidiosynkrasie.

In der Absicht, zur Lösung der Frage von der Pathogenese des merkuriellen Exanthems beizutragen, habe ich in einer größeren Zahl von Fällen Hautstückchen von mercuriellen Veränderungen in verschiedenen Stadien ausgeschnitten und histologisch untersucht. Diese Untersuchungen stellen aber nur einen Teil jener dar, welche ich über Veränderungen verschiedener Organe bei Quecksilbervergiftung in den letzten 15 Jahren immer wieder ausgeführt habe (siehe

(Fortsetzung S. 19.)



Tabelle.

Fall	Lokalisation des Exanthems		Art des Exanthems		Dauer des Exanthems
	im Anfang	bei voller Entw.	im Anfang	bei voller Entwicklung	
			Frauen		
1	Rumpf.	Rumpf, Gesicht u. Extr.	Urtikarielle Flecken.	Erythem, kombiniert mit Ödem.	6. III. bis 17. IV. 1916.
2	Brust und Rücken.	Brust und Rücken.	Kleine, folliküläre, gerröt. Papeln.	Gerötete Flecken, teilweise zusammenfließend.	18. bis 29. V. 1916.
3	Arme und Beine.	Ganz universell.	Erythemat. Flecken, schnell zusammenfließend.	Die Haut zeigt größtenteils das Bild eines nässenden Ekzems, ist gerötet, teilweise braunrot, verdickt, nässend; außerdem Blutungen, circumscriptes Ödem und Blasen.	1. bis 26. IX. 1916. Am 28. IX. gest. unt. Sympt. ein. Affekt. des Darms, Larynx, Pharynx u. d. Bronch.
4	Beugeseiten der Unterarme.	Beugeseit. d. Unterarme, Dors.- u. Volarseiten der Hände.	Erythemat. Flecken.	Erythematöse, kleinere oder größere, teilweise infiltrierte Flecken.	6. XII. bis 27. XII. 1916.
5	Dorsalseiten der Hände u. Streckseiten der Oberarme.	Beinahe universell.	Stecknadelkopfgroße, stark ger. Papeln, die bald konfl.	Teils gerötete Papeln, teils Erythem mit Infiltrat. u. Ödem um d. Augen herum und an den Lippen.	9. VIII. bis 15. IX. 1917.
6	Hals und Rumpf.	Ganz universell.	Kleine, folliküläre, rot. Papeln.	Größtenteils das Bild eines nässenden Ekzems mit braungefärbter Haut, hier u. da Blasen, Ödem der Augenlider und Lippen; Hände und Gesicht geschwoll., Ausfallen d. Haare und schließl. starke Schuppung.	23. II. bis 12. VI. 1917.
7	Beuge- und Streckseit. der Oberarme und Streckseiten der Unterschenkel.	Über d. größt. Teil d. Körp., nur Hände u. Füße frei, am stärkst. a. d. Streckseiten d. Oberarme, d. Brüsten, d. Glutealreg. u. d. Waden.	Teils rote, juck. Flecke, teils follikul. Papeln.	Teilw. circumscripte Flecken, teilweise erythemat. Hautpartien.	6. II. bis 18. IV. 1919.

Tabelle (Fortsetzung).

Fall	Lokalisation des Exanthems		Art des Exanthems		Dauer des Exanthems
	im Anfang	bei voller Entw.	im Anfang	bei voller Entwicklung	
8	Beugeseiten der Unterarme.	Beinahe universell.	Follikuläre Papeln.	Mehr oder weniger konfluierende, erythematöse Flecken.	25. VI. bis 26. VII. 1919.
9	Brust, Streckseiten der Oberarme u. Waden.	Beinahe universell.	Kleine rote Pünktchen.	Große teilweise konfluierende, erythematöse Flecke und an mehreren Stellen, besonders an den Streckseiten der Oberarme, große urtikarielle Quaddeln.	22. XI. bis 2. XII. 1919.
10	Unterschenk., Vorderseit. der Oberschenkel, Glutealreg. und Unterarme.	Hat sich nicht weiter ausgebreitet.	Kleine follikuläre, rote Knötchen.	Die roten Knötchen sind teilweise konfluiert.	12. XII. bis 14. XII. 1919.
11	Unterschenk., Außen- u. Hinterseite der Oberschenkel, Glutealreg. und Streckseite der Arme.	Vollkommen universell.	Kleinpapulöses, lebhaft rotes Exanthem.	Das Bild eines Ekzems mit geröteter, verdickter, teilweise nässender Haut; Blasenbildungen, besonders an den Palmae manuum; Ödem, besonders im Gesicht; punktförmige Blutungen, besonders an Pubes und im Gesicht. An dem linken kleinen Finger ein schwarzer brandähnlicher Fleck.	2. II. bis 3. III. 1920; gestorben.
12	Dorsalseite der Hände und Finger und an den Ellenbog.	Beinahe universell.	Stecknadelkopfgroße, rote u. rotgelbe Papeln, etwas ähnlich d. Scabiespapeln.	Diffuses Erythem, teilweise infiltriert und nässend wie ein Ekzem.	26. III. bis 7. V. 1920.



Tabelle (Fortsetzung).

Fall	Lokalisation des Exanthems im Anfang	Lokalisation des Exanthems bei voller Entw.	Art des Exanthems im Anfang	Art des Exanthems bei voller Entwicklung	Dauer des Exanthems
13	Dorsalseite d. Hände und Unterarme.	Dorsalseite d. Hände und Unterarme, Streckseite der Oberarme, Vorder- u. Hinterseite der Beine.	Erythemat. Papeln.	Diffuse erythematöse Hautpartien mit etwas Ödem an den Händen.	20. XI. bis 26. XI. 1916.
14	Arme	Hals, Rumpf, Extremität.	Rote Flecke.	Diffuses scarlatiniformes Erythem mit Ödem am Halse.	21. X. bis 28. X. 1917.
			Männer		
15	Hinterseite d. Oberschenkel, Knie, Glutealreg.	Hat sich nicht weiter ausgebreitet.	Stecknadelkopf- bis 10 pfennigstückgroße, rote Flecke und urticarielle Quaddeln mit Blutungen.	Die Flecke und Quaddeln teilweise zusammengeflossen bis zu kinderhandgroßen Herden. Die Blutungen teilweise purpuraähnlich.	15. X. bis 25. X. 1913.
16	Beugeseite der Arme, Bauch, Glutealregion und Brust.	Hat sich nicht weiter ausgebreitet.	Rote Flecke von Pfefferkorn- bis Pfennigstückgröße.	Diffuse erythematöse Hautpartien.	14. X. bis 18. X. 1916.
17	Streckseiten der Arme u. Beine. Glutealregion.	Universell.	Kleine, erythematöse Flecke.	Diffuses Erythem.	13. VI. bis 17. VI. 1916.
18	Leisten, Nabel, Kniebeugen, Oberschenkel.	Etwas größere Ausbreitung an denselben Stellen.	Kleine follikul. Flecke.	Diffuse erythematöse Hautpartien.	23. X. bis 25. X. 1916. Rezidiv einmal an denselb. Stellen. 27. X. bis 30. X. 1916.
19	Gesicht.	Im Gesicht, Capillitium, Nakken, Brust u. Rücken.	Kleine rote Knötchen.	Linsengroße, etwas infiltrierte rote Flecke.	18. I. bis 22. I. 1918.



Tabelle (Fortsetzung).

Fall	Lokalisation des Exanthems im Anfang	Lokalisation des Exanthems bei voller Entw.	Art des Exanthems im Anfang	Art des Exanthems bei voller Entwicklung	Dauer des Exanthems
20	Arme und Oberschenkel	Brust, Bauch, Arme, Oberschenkel, Hüftregion und Waden.	Kleine erythematöse Flecke.	Diffuse erythematöse Hautpartien.	20. XII. 1918 bis 8. III. 1919.
21	An der Behandlungsstelle mit der Quecksilbersalbe, nämlich an der linken Achselhöhl.	Universell.	Rote kleine Flecke.	Diffuses universelles Erythem, teilweise infiltriert, nässend und ekzemähnlich.	24. II. bis 17. V. 1919.
22	An der Behandlungsstelle mit der Quecksilbersalbe, nämlich am Scrotum u. an den Innenseiten der Oberschenkel.	Beinahe universell.	Diffuse Hautrötung an den Behandlungsstellen, kleine rote Flecke an anderen Stellen.	Rote Flecke, mehr oder weniger konfluierend zu erythematösen Hautpartien, teilweise nässend und ekzemähnlich.	4. IV. bis 16. IV. 1919.
23	Brust.	Am ganzen Rumpfe, d. Armen, den Kniebeugen u. d. Innenseiten der Hände und Füße.	Rote, etwas violette Flecke.	Erythematöse, größere und kleinere Hautpartien.	21. II. bis 26. II. 1919.

Literaturverzeichnis 1—9), und nur im Zusammenhang mit diesen Untersuchungen im ganzen haben die hier mitgeteilten histologischen Untersuchungen der Haut Interesse.

Bevor ich meine histologischen Untersuchungen bespreche, will ich einen Überblick über mein klinisches Material geben. Der Kürze wegen habe ich diesen Überblick tabellarisch zusammengestellt (s. Tabelle).

Bei meinen histologischen Untersuchungen habe ich teils die verschiedenen Veränderungen auf dem Höhestadium studiert, teils bin ich bemüht gewesen, die Entwicklung des Prozesses festzustellen. Gerade die Reihenfolge, in welcher die Veränderungen auftreten, scheint



mir nämlich für die Auffassung der Pathogenese sehr wichtig. Außerdem habe ich immer die mikroskopischen Veränderungen der Haut mit den mikroskopischen Veränderungen anderer Organe bei Quecksilbervergiftung verglichen. Gerade durch das Studium der Entwicklung und des Verhältnisses zu den Quecksilberveränderungen anderer Organe sind, wie ich glaube, diese Untersuchungen von Interesse. Sonst zeigen nämlich die mikroskopischen Veränderungen kein charakteristisches Aussehen, sie sind vielmehr nur von banaler entzündlicher Natur.

Der Übersichtlichkeit halber teile ich die Entwicklung der betreffenden Hautveränderungen in verschiedene Stadien ein und möchte nur betonen, daß eine solche schematische Darstellung durchaus nicht mit der Natur übereinstimmt, sondern nur zur Klarheit der Beschreibung notwendig ist.

Das erste Stadium zeigt nur eine Hyperämie. Die Gefäße im Corpus papillare sind mehr oder weniger erweitert und strotzend mit Blut gefüllt. Daß wirklich diese Gefäßdilatation das primäre ist und nicht Veränderungen der Gewebe, davon habe ich mich in verschiedener Weise überzeugt. So habe ich bei Fällen von merkuriellen Exanthem nicht nur makroskopisch veränderte Stellen exstirpiert, sondern auch Stellen, wo die Haut makroskopisch normal aussah. In solchen normalen Partien, z. B. zwischen zwei Efflorescenzen des merkuriellen Exanthems, findet man zuweilen die Haut auch mikroskopisch ganz normal, bis auf die erwähnte Gefäßdilatation. Um die erweiterten Gefäße herum besteht keine Zellenvermehrung, das Bindegewebe der Cutis ist ganz normal, die Papillen und Retezapfen sind von gewöhnlicher Form, die Zellen des Rete Malpighii zeigen gut ausgebildete Interzellularbrücken und normale Saftspalten, Stratum granulosum und Stratum corneum sind von normalem Aussehen und es findet sich keine Bakterienentwicklung auf der Oberfläche. Ferner habe ich bei den Versuchstieren meiner früheren Arbeiten ganz ähnliche Bilder in der normalen Haut manchmal gesehen. Bei meinen stark quecksilbervergifteten Katzen, welche Symptome von seiten des Darms, der Mundhöhle, Speicheldrüse und Nieren zeigten, in der Haut aber keine Spur von makroskopischen Veränderungen aufwiesen, habe ich an den Füßen, wo die Haut mit Schweißdrüsen versehen ist, gewöhnlich diese Gefäßdilatationen in sonst ganz normalem Hautgewebe gefunden. Die Erweiterung der Gefäße ist natürlich in verschiedenen Fällen wechselnd, zuweilen sehr stark mit hochgradiger Ausdehnung sogar der kleinsten Gefäßbogen in den Papillenspitzen. In einigen von diesen Fällen mit hochgradigen Gefäßerweiterungen habe ich das Bindegewebe ein wenig von Ödem durchtränkt gefunden. Dies ist aber die einzige Veränderung, welche ich außer den Gefäßerweiterungen gefunden habe.

Aus diesen Beobachtungen scheint mir hervorzugehen, daß die Ursache der Gefäßerweiterungen nicht in einer Reizung des Gewebes oder in irgend welchen Gewebsveränderungen liegt, sondern daß sie in den Gefäßwänden selbst oder in den Gefäßnerven zu suchen ist.

Die Ausbreitung der Gefäßerweiterungen ist verschieden. Gewöhnlich findet man die erweiterten Gefäße um die Talg- und Schweißdrüsen herum, im Gefäßnetz des Corpus papillare und dem Gefäßbogen der Papillen. Bald sind die Gefäße um die Talg- und Schweißdrüsen stärker erweitert, weniger die des Corpus

papillare, bald ist das Umgekehrte der Fall, bald ist die Gefäßerweiterung in beiden Gebieten ungefähr die gleiche. Sehr oft findet man eine sehr starke oder sogar die stärkste Gefäßdilatation in den Spitzen der Cutispapillen.

Im zweiten Stadium sind zur Gefäßerweiterung noch andere Veränderungen hinzugekommen. Von diesen sieht man zuerst das Ödem. Dasselbe tritt sehr deutlich in den Cutispapillen hervor, welche beträchtlich verlängert und verbreitert, oft sogar an ihren Spitzen keulenförmig angeschwollen erscheinen. Man sieht hier die Bindegewebsbündel durch das Ödem stark auseinandergesprengt, manchmal besonders in den keulenförmig angeschwollenen Papillenspitzen, so hochgradig, daß das Bindegewebe wie ein Netz aussieht. Etwas tiefer in der Cutis ist das Gewebsödem meist geringer und schwindet allmählich, je tiefer man hinabgeht. Das Rete Malpighii ist mehr oder weniger verbreitert, und das Leistensystem springt nach abwärts vor. Da ich aber im Anfang dieses Stadiums keine Mitosen in den Retezellen gefunden habe, muß diese Verbreiterung eine Folge ödematöser Anschwellung sein. Die Saftspalten sind gut ausgebildet und geräumig oder auffallend erweitert. Die Epithelzellen scheinen vergrößert und zeigen sehr oft zentrale Vakuolenbildung. Das Stratum granulosum ist meist kaum zu sehen. Die Körnelung fehlt oder sie ist ungemein fein und schwer zu entdecken.

Die basale Hornschicht zeigt erhaltene Zellenkonturen und deutliche Zellkerne in Form von stark gefärbten Stäbchen. Die Ausbreitung dieser kernhaltigen Zellen ist sehr verschieden, manchmal sind die Zellkerne schwer zu entdecken, manchmal finden sie sich gut ausgebildet im ganzen Stratum corneum. Außerdem ist die Hornschicht zerteilt und zerklüftet durch Ansammlung einer gelben Flüssigkeit, welche unregelmäßige und vielgestaltete Hohlräume und Gänge im Stratum corneum bildet. In der Flüssigkeit findet man massenhaft kleine unregelmäßige Koagula. An einigen Stellen sieht man kernhaltige Zellen noch über diesen Hohlräumen. Die oberflächlichsten Schichten bestehen aus lockeren, unregelmäßigen Schollen und Lamellen. Die eben besprochenen Veränderungen der Epidermis entsprechen also eigentlich dem, was man unter dem Namen Parakeratose versteht.

Etwas später als das Ödem finden wir eine Zellvermehrung. Diese zeigt sich zuerst und am stärksten in dem subpapillaren Gefäßnetz, und zwar perivasculär beginnend. Außer im Bindegewebe tritt aber auch im Rete Malpighii eine Zellproliferation auf. Man kann nämlich jetzt hier und da teils in den Basalzellen, teils etwas höher Mitosen finden. Die Zunahme der Retezapfen beruht also nicht nur auf der oben besprochenen Anschwellung, sondern außerdem auf einer später hinzutretenden Akanthose.

Im dritten Stadium findet man teils eine Zunahme derjenigen Veränderungen, welche ich als charakteristisch für das zweite Stadium bezeichnet habe, teils neue Veränderungen. Diese letzteren sind von zweierlei Art. Erstens eine Bakterienentwicklung, welche an der Oberfläche der Epidermis anfängt und sich allmählich nach unten verbreitet. Die Bakterien, gewöhnlich Haufen von Kokken, sehr selten Stäbchen, findet man in den Zwischenräumen der Hornlamellen und in den oben erwähnten Höhlen und Gängen der Hornschicht.

Eine weitere neue Veränderung ist das Auftreten von Blutzellen, teils polynucleären Leukocyten und teils roten Blutkörperchen. Die Leukocyten treten nur in Epidermis und gewöhnlich in kleinen Ansammlungen auf. Solche sieht man besonders im Anfang unmittelbar unter der basalen Hornschicht, welche mehr oder weniger von dem Rete Malpighii abgehoben ist. In dem Zwischenraum findet man dichtere oder spärlichere Ansammlungen von Leukocyten. Die Anzahl dieser kleinen Abszesse an der Grenze zwischen Hornschicht und Reteschicht wechselt sehr beträchtlich. Bei der fortschreitenden Entwicklung sieht man ver-



einzelt oder in Haufen Leukocyten von den erwähnten Abcessen nach unten ins Rete Malpighii hinabdringen. Sie werden um so spärlicher, je tiefer ins Rete hinab man kommt. Nach oben breiten sie sich in den erwähnten Hohlräumen und Gängen der Hornschicht aus. Außerdem findet man polynucleäre Leukocyten in den Talgdrüsen und ihren Ausführungsgängen. Hier kommen sie teils mehr diffus ausgebreitet, teils mehr dicht angesammelt vor und bilden also in letzterem Falle kleine Pseudoabscesse. Sogar in den Mündungen der Ausführungsgänge habe ich solche Pseudoabscesse gesehen. Eine größere Bakterienentwicklung habe ich in den Talgdrüsen niemals gefunden. Die Schweißdrüsen sind immer frei sowohl von Leukocyten wie von Bakterien.

Die roten Blutkörperchen kommen nicht immer, sondern nur in einigen Fällen vor. Man findet sie zerstreut im Bindegewebe des Corpus papillare und um die Talgdrüsen herum, also da, wo die Erweiterung der Gefäße am größten ist, nicht aber in Epidermis. Sie sind aller Wahrscheinlichkeit nach infolge der starken Hyperämie durch die Capillarwände ausgetreten.

Außerdem sieht man in diesem Stadium ab und zu die ganze Hornschicht abgestoßen und die Reteschicht bloßgelegt.

Von den zunehmenden Veränderungen des zweiten Stadiums will ich besonders die Zellproliferation besprechen. Das Zellinfiltrat des Bindegewebes war im zweiten Stadium hauptsächlich entlang der Blutgefäße lokalisiert, während die dazwischenliegenden Gewebspartien fast ganz frei waren. Im dritten Stadium füllen sich aber diese Zwischenräume durch die zunehmende Zellproliferation mit jungen Bindegewebszellen, so daß schließlich die gesamte Cutis ziemlich gleichmäßig von Zellen durchsetzt erscheint. Diese diffuse Infiltration finden wir am stärksten ausgebildet in der horizontalen Platte des Papillarkörpers und um die Talg- und Schweißdrüsen herum. Sie steigt aber auch mehr oder weniger hoch in die Papillen hinauf und ebenso entlang den Gefäßen tiefer in die Cutis.

Was die Natur dieses Zellinfiltrates betrifft, so sieht sie bei oberflächlicher Untersuchung wenig charakteristisch aus. Einige Zellen sind gewöhnliche Bindegewebszellen, die Hauptmasse aber sind etwas größere, vielgestaltige Zellen mit rundem, gut tingiblem Kern und verschieden großem Protoplasma, welches sich mehr oder weniger intensiv färbt. Man findet auch vereinzelt Zellen, welche dem Typus der Unnaschen Plasmazellen sehr ähnlich sind. Ganz ausgebildete Plasmazellen habe ich jedoch kaum gesehen. Mastzellen sind sehr selten, Leukocyten und Lymphocyten kommen in diesem Stadium nicht im Bindegewebe, nur in Epidermis vor.

Das zunehmende Ödem bewirkt in der Epidermis Blasenbildung oder, nach Abstoßen der Hornschicht, eine nässende Oberfläche.

Als ein viertes Stadium kann man die weitere Ausbildung aller dieser Veränderungen betrachten, wenn der krankhafte Prozeß nicht zurückgeht. Die Leukocytenansammlung geht in eine wahre Eiterbildung über. In den Hohlräumen der Hornschicht sind Massen von Leukocyten, und wenn die Hornschicht abgestoßen ist, kommt es zu eitriger Sekretion auf die Oberfläche. Das Rete Malpighii ist reichlich mit Leukocyten durchsetzt und selbst in der Cutis sind vereinzelt solche zu finden. Das Auftreten von roten Blutkörperchen nimmt auch bedeutend zu, und zwar in zwei Formen, teils als diffuse Ansammlung von roten Blutkörperchen im Bindegewebe, teils als wirkliche Blutung. Jene ruft nach Umwandlung des Blutfarbstoffes eine Braunfärbung der Haut hervor, diese zeigt sich klinisch in Form von punktförmigen, gewöhnlich sehr zahlreichen, braunroten Flecken. Wenn diese Blutungen ungewöhnlich stark entwickelt sind, erhält man ein purpuraähnliches Bild, das in der Literatur oft erwähnt ist. Das



Ödem kann bei starker Entwicklung pemphigusähnliche Blasen oder lokale Schwellung oder endlich große bullöse Flüssigkeitsansammlungen unter der Hornschicht erzeugen.

Wenn wir diese Veränderungen überblicken, so sehen wir, daß sie in keiner Weise spezifisch sind. Sie ähneln in hohem Grade den Veränderungen bei einem gewöhnlichen Ekzem, weichen aber in gewisser Hinsicht davon ab. So ist hier die austretende Flüssigkeitsmenge, die Transsudatbildung, bedeutend mächtiger als bei Ekzem, was sich klinisch in den oft auftretenden urtikariellen Quaddeln, dem Ödem und den Blasen kundgibt. Ebenso ist die Gefäßerweiterung beträchtlich größer als beim Ekzem, bei dem ja auch die Braunfärbung der Haut und die Hämorrhagien nicht so häufig sind wie bei den merkuriellen Dermatitiden. Die Ähnlichkeit des Ekzems und der merkuriellen Dermatitis ist jedoch bei der histologischen Untersuchung so groß, daß man gern eine gleichartige Pathogenese annehmen möchte.

Vergleichen wir die Hautveränderungen des merkuriellen Exanthems mit den merkuriellen Veränderungen anderer Organe, so sehen wir besonders in der Darmschleimhaut (siehe meine Arbeit 8) sehr ähnliche Verhältnisse. Die Verschiedenheit des Krankheitsprozesses im Darm und in der Haut beruht eigentlich — wie ich glaube — nur auf der anatomischen Verschiedenheit beider Organe, in gleicher Weise, wie die Quecksilberveränderungen in Darm, Leber und Speicheldrüsen sich nur durch die verschiedenen anatomischen Verhältnisse unterscheiden.

In allen Organen fangen die Quecksilberveränderungen mit Gefäßerweiterungen in sonst normalem Gewebe an. In den Drüsenorganen finden wir aber keine Ödembildung, wahrscheinlich, weil die aus den Gefäßen ausgetretene Flüssigkeit von den Drüsenzellen weiter ausgeschieden wird. In den Darmzotten wie in den Papillen der Cutis, wo keine Drüsen sind, sammelt sich allerdings die austretende Flüssigkeit als Ödem an. Im Darm kann jedoch die Flüssigkeit viel leichter wieder durch das dünne Darmepithel austreten als in der Haut, wo die dicke Hornschicht dies verhindert. Daß wir hier die Flüssigkeitsansammlung gerade in der Hornschicht finden, ist deshalb eine ganz natürliche Erscheinung. Die später auftretenden Veränderungen in der Haut und der Darmschleimhaut zeigen, im Gegensatz zu den Veränderungen in der Leber, den Speicheldrüsen, den Nieren und anderen Drüsenorganen, eigentlich einen entzündlichen Charakter. Ich glaube, daß diese später auftretenden entzündlichen Veränderungen gerade in diesen beiden Organen, der Haut und der Darmschleimhaut, auf der Einwirkung der Bakterienflora beruhen, welche an der Oberfläche dieser Organe lebt. Oben habe ich dargelegt, wie



beim Übergang ins dritte Stadium die Bakterienflora sich entwickelt und die Bakterien in die Hornschicht einwachsen. Die danach auftretende Eiterbildung fängt an der Oberfläche des Rete Malpighi an und geht bei zunehmender Stärke tiefer in diese Schicht hinab. Die Anlockung der Leukocyten muß also von der Oberfläche kommen, nicht von der Cutis, weshalb die Bakterienentwicklung in der Hornschicht als die natürliche Ursache des Auftretens der Leukocyten erscheint.

Die histologischen Untersuchungen des merkuriellen Exanthems scheinen also auf eine doppelte Pathogenese dieser Hautveränderungen hinzuweisen, zuerst eine Gefäßdilatation mit Ödembildung und später eine vermehrte Bakterienentwicklung. Jene würde also das Primäre sein und diese erst später auftreten. Kann vielleicht die Bakterienentwicklung eine Folge der Gefäßerweiterung mit Ödembildung sein? Dies scheint mir sehr möglich, da man sich leicht vorstellen kann, daß die Durchtränkung der ganzen Epidermis mit der Ödemflüssigkeit den Nährboden für die Bakterien wesentlich verbessert, so daß die vermehrte Bakterienentwicklung stattfinden kann. Die toxische Wirkung des Quecksilbers würde also die Gefäßerweiterung mit der Ödembildung hervorrufen. Eine solche Veränderung der Gefäßwände kann man sich sehr leicht durch Einwirkung auf die Gefäßnerven, und zwar durch eine Sympathicuslähmung entstanden denken, worauf schon Claude Bernard hingewiesen hat. Meine histologischen Untersuchungen des merkuriellen Exanthems würden also zu der Annahme führen, daß zuerst die Quecksilberintoxikation durch Sympathicuslähmung oder auf andere Weise eine Gefäßerweiterung mit Ödembildung hervorruft und später die hinzutretende Bakterienentwicklung banale entzündliche Veränderungen erzeugt.

Diese Annahme findet eine gute Stütze in meinen klinischen Beobachtungen. Wenn die Hautveränderungen nur eine direkte Folge der Quecksilberwirkung wären, so müßten sie nach der Elimination des Quecksilbers sehr schnell aufhören. Dem ist aber nicht so. Auch bei Injektion von Quecksilberverbindungen, welche nicht lange im Körper verbleiben, z. B. Hydrargyrum salicylicum, halten die Hautveränderungen manchmal sehr lange, oft sogar, wie die Tabelle zeigt, mehrere Monate an. Schon bevor ich die histologischen Untersuchungen ausgeführt hatte, war es mir klar, daß — wie ich manchmal bei Demonstration der Fälle von merkuriellem Exanthem mich ausgedrückt habe — das Quecksilber den Anstoß zu Hautveränderungen gibt, welche nach dem Verschwinden des Quecksilbers aus dem Körper noch lange Zeit anhalten und sich weiter entwickeln können. Nach den histologischen Untersuchungen scheint es mir nun verständlich, wie dieser



primäre Anstoß des Quecksilbers die Bakterienentwicklung fördert, und wie diese nach dem Verschwinden der Quecksilberwirkung, eine bakterielle Hautentzündung durch lange Zeit unterhalten können.

Literatur.

[1]) **Almkvist, J.**, Experimentelle Studien über die Lokalisation des Quecksilbers bei Quecksilbervergiftung. Nord. med. Arch. 1903, Abt. II, H. 2. — [2]) Ders., Über die Pathogenese der merkuriellen Colitis und Stomotitis. Dermatol. Zeitschr. **13**, 827. 1906. — [3]) Ders., Weitere Untersuchungen über die Pathogenese der merkuriellen Colitis und Stomatitis. Dermatol. Zeitschr. **19**, 949. 1912. — [4]) Ders., Über die Behandlung der merkuriellen Stomatitis mit Salvarsan usw. Nord. med. Arch. 1914, Abt. II, Nr. 27. — [5]) Ders., Über die primären Ursprungsstellen und die sekundäre Ausbreitung der merkuriellen ulcerösen Stomatitis usw. Dermatol. Zeitschr. **23**, 1916. — [6]) Ders., Die experimentelle Quecksilberstomatitis des Kaninchens. Dermatol. Zeitschr. **24**, 1917. — [7]) Ders., Beiträge zur Kenntnis der Ausscheidung des Quecksilbers, besonders durch den Magendarmkanal. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **82**, 221. 1917. — [8]) Ders., Über die Pathogenese des merkuriellen Speichelflusses und Durchfalls usw. Dermatol. Zeitschr. **26**, 253. 1918. — [9]) Ders., Welche Rolle spielen Quecksilber und Bakterien in der Pathogenese der merkuriellen, ulcerösen Stomatitis und Colitis? Dieses Archiv **127**, H. 2, S. 222. 1920. — [10]) **Jadassohn, J. V.**, Kongreß d. Deutsch. dermatol. Gesellsch. 1896. — [11]) **Tomasczewski, E.**, Über Quecksilberexanthem und Quecksilberidiosynkrasie. Zeitschr. f. klin. Med. **51**, 443. 1904.



Über die Bestimmung der Tuberkelbacillentypen bei der Hauttuberkulose, namentlich Lupus vulgaris.

Von

Tierarzt, Laborator **C. W. Andersen.**

(Aus der bakteriologischen Abteilung des Versuchslaboratoriums der Königl. tierärztlichen und landwirtschaftlichen Hochschule zu Kopenhagen [Vorstand: Prof. Dr. med. Bang].)

Wird Pirquets Reaktion mit Tuberkulin, welches aus Menschentuberkelbacillen bzw. Rindertuberkelbacillen hergestellt ist, an tuberkulösen Menschen ausgeführt, so werden die Patienten in der Regel am stärksten auf „humanes" Tuberkulin reagieren, in nicht wenig Fällen jedoch am stärksten auf „bovines" Tuberkulin. Einige Forscher haben daraus schließen wollen, daß man eine solche Tuberkulinprobe benutzen könnte, um zu entscheiden, inwiefern die Patienten mit Rinder- oder Menschentuberkulose infiziert sind, indem eine stärkere Reaktion auf humanes Tuberkulin eine Infektion mit humanen Bacillen, und eine stärkere Reaktion auf bovines Tuberkulin eine Infektion mit bovinen Bacillen bedeuten sollte. Ein Beweis für die Berechtigung einer solchen Schlußfolgerung liegt jedoch nicht vor.

In Finsens medizinischem Lichtinstitut hat Dr. Fönss Untersuchungen mit gleichzeitigen Pirquetschen Verimpfungen von humanem und bovinem Tuberkulin angestellt, namentlich an Patienten, die an Lupus vulgaris litten. Gegenwärtige Untersuchungen wurden als Kontrolle der Untersuchungen von Fönss angestellt, um in anderen Fällen die Bacillentypen zu bestimmen und in der Weise eine Entscheidung der Frage anzubahnen, inwiefern zwischen der Reaktion und dem nachgewiesenen Typus eine Übereinstimmung besteht.

Bevor wir zur Beschreibung der einzelnen Fälle übergehen, wollen wir in aller Kürze die wichtigsten Unterschiede zwischen Menschen- und Rindertuberkelbacillen klarlegen und die bisher vorliegenden bedeutenderen Untersuchungen über die Ätiologie der Lupusfälle besprechen.

Über letztere Frage sind bereits früher bakteriologische Untersuchungen angestellt worden, wenn auch in geringerem Grade als über die Tuberkulose anderer Organe, speziell die der Lungen; sie scheint indessen in den späteren Jahren, jedenfalls hier in Dänemark, ein



vermehrtes Interesse gewonnen zu haben, und zwar infolge einer Hypothese, nach welcher der Lupus vulgaris stets durch eine von tuberkulösen Rindern herrührende Infektion verursacht wird. Diese Hypothese ist von Dr. Engelbreth aufgestellt worden. Sie stützt sich teils darauf, daß neun Zehntel der in Finsens Institut behandelten Patienten Landleute sind, die mit Rindern oder Molkereierzeugnissen zu tun haben und somit einer Infektion durch Rindertuberkelbacillen leichter ausgesetzt sind, und teils darauf, daß der Lupus nicht in Ländern vorkommt, in denen es keine intensive Rinderzucht gibt und die Molkereierzeugnisse nur in geringem Grade als Nahrungsmittel verwertet werden (Japan). Auch in Grönland, wo die Lungentuberkulose recht häufig ist, sollte das Fehlen von Lupusfällen darauf zurückzuführen sein, daß es dort keine Rinder noch sonstige milchabgebende Haustiere gibt. Schließlich soll eine Behandlung mit Tuberkulin aus Rindertuberkelbazillen eine günstige Wirkung auf die Lupusfälle ausüben, während Tuberkulin aus Menschentuberkelbacillen ohne Wirkung ist.

Aber auch von dieser Hypothese abgesehen, ist die Frage vom Ursprung des Lupus von Bedeutung für die gesamte bakteriologisch-experimentelle Arbeit, die fast in allen Ländern der Welt zur Aufklärung des Verhältnisses zwischen Tier- und Menschentuberkulose unternommen wird. Die Resultate der Untersuchungen über die genauere Ätiologie des Lupus, die bisher auf breiterer Grundlage stattfanden, liegen vor in dem Bericht der englischen Tuberkulosekommission, in einer Arbeit von Rothe und Bierotte und einer Mitteilung von Griffith; ferner besitzen wir kleinere Mitteilungen von Lewandowski u. a. m.; noch früher hatte bereits Koch an Tieren Verimpfungen mit Lupusgewebe unternommen.

Die ersten eingehenderen Untersuchungen über die Unterschiede zwischen Menschen- und Rindertuberkulose rühren von Theobald Smith her, der in den Jahren 1896—98 umfassende vergleichende Untersuchungen über verschiedene Tuberkelbacillenstämme anstellte und fand, daß zwischen Rinder- und Menschentuberkelbacillen gewisse biologische und morphologische Unterschiede bestehen. Später haben sich vielfach verschiedene Forscher mit der Frage beschäftigt, ohne daß man doch durchaus charakteristische Unterschiede zwischen den beiden Bacillenarten feststellen konnte.

Es ist zuzugeben, daß die meisten aus Menschentuberkulosefällen isolierten Stämme besser in Glycerinbouillon wachsen als Stämme, die aus Fällen von Rindertuberkulose isoliert wurden, und daß diese sog. humanen Stämme während ihres Wachstums in der Bouillon erst Alkali, dann aber Säure bilden, so daß die Bouillon ihren ursprünglichen Säuregrad erreicht oder gar saurer wird als sie zu Anfang des Versuchs war, während die Rinderstämme (bovine Stämme) nur Alkali bilden.



Der typische bovine Stamm ist stark virulent für Rinder und Kaninchen im Gegensatz zu dem typischen humanen Stamm, der bei Rindern nur eine lokale Tuberkulose an der Impfstelle und mitunter in regionären Lymphdrüsen erzeugt und bei Kaninchen sogar bei intravenöser Injektion nur eine sehr chronisch verlaufende Lungentuberkulose hervorzurufen vermag. Es müssen somit bei einer Untersuchung wie der gegenwärtigen sowohl die pathogenen als die kulturellen Verhältnisse der Stämme berücksichtigt werden.

Eine andere sich auch sofort aufdrängende Frage ist es, ob die Tuberkelbacillentypen tatsächlich so unveränderlich sind, daß man aus der Bestimmung des Typus in einem gegebenen Falle auf die Infektionsquelle schließen kann, oder mit anderen Worten, ob der Tuberkelbacillus sich nicht aus einem Typus in einen anderen umwandeln kann. Die Schwierigkeit einer Beantwortung dieser fundamental wichtigen Frage liegt an der mangelnden Kenntnis der aufgestellten Typen und deren charakteristischen Eigenschaften; man besaß jedenfalls bisher kein durchaus zuverlässiges diagnostisches Mittel, um die Frage entscheiden zu können, obwohl im Laufe der Zeit eine Menge Untersuchungen angestellt worden sind, die jedoch zu keinem entscheidenden Ergebnis geführt haben.

Namentlich Kochs Mitarbeiter Kossel tritt kräftig dafür ein, daß es zwei grundverschiedene Säugetiertuberkelbacillen mit stabilen, unveränderlichen Eigenschaften gibt, die je auf ihrem Gebiete tätig seien. Im Gegensatz dazu betrachten Eber, Malm, Rabinowitsch u. a. m. und wohl auch die englische Tuberkulosekommission die beiden Typen zunächst als Varietäten desselben Bacillus mit gewissen Kulturverschiedenheiten. Wenn es möglich wäre, darzutun, daß die Tuberkelbacillen sich dem Organismus anpassen, in dem sie sich augenblicklich aufhalten, so daß sie daselbst gewisse verschiedene Eigenschaften erwerben würden, so wäre nicht nur die ganze Typentheorie sogleich hinfällig, sondern es wäre zugleich unnötig, Untersuchungen über die Herkunft der Tuberkelbacillen anzustellen.

Es ist indessen eine bekannte Sache, daß man aus Menschen Tuberkelbacillen mit hervorragend bovinen Eigenschaften züchten kann, wie ja auch Geflügeltuberkelbacillen in mehreren Fällen aus Menschen gezüchtet wurden (Löwenstein, Max Koch und Rabinowitsch), und daß ferner diese bovinen Eigenschaften trotz eines mehrjährigen Aufenthaltes im menschlichen Organismus inhärent sind. Es reicht also in den meisten Fällen eine einzelne Passage nicht hin, um den Bacillen die speziellen humanen Eigenschaften beizubringen. Die Resultate einer bakteriologischen Bestimmung können, unserer gegenwärtigen Auffassung gemäß (trotz Umwandlungstheorie und -experimente) als ein recht korrekter Ausdruck der Infektionsquellen be-



trachtet werden, so daß man aussprechen kann: Züchtet man aus einem menschlichen Organismus Tuberkelbacillen und findet man dieselben in passenden Mengen unwirksam gegenüber Kaninchen und Rindern, so sind es wahrscheinlich zuletzt von einem anderen Menschen herrührende Bacillen; haben dieselben dagegen starke pathogene Eigenschaften gegenüber Kaninchen und Rindern, so ist es wahrscheinlich, daß es zuletzt von einem Rinde herrührende Bacillen sind.

Beim Züchten von Tuberkelbacillen erhält man indessen ab und zu Stämme, die sich entweder infolge kultureller Verhältnisse oder infolge ihrer Virulenz weder zu dem einen noch zu dem anderen Typus rechnen lassen. Diese atypischen Stämme wurden vorgefunden von Rabinowitsch, der englischen Kommission u. a. m. Diese Atypie äußert sich meist durch geringere Virulenz gegenüber verschiedenen Versuchstieren. So wird im Bericht der englischen Tuberkulosekommission darauf aufmerksam gemacht, daß die aus menschlichem Lupus gezüchteten Tuberkelbacillen in einer recht großen Anzahl von Fällen weder den reinen Menschentypus, noch den reinen Rindertypus aufweisen, sondern entweder in kulturellen oder noch häufiger in pathogenen Beziehungen abweichen. In der Regel haben diese atypischen Stämme jedoch einige Eigentümlichkeiten bewahrt, nach denen man imstande ist, sie zu der einen oder der anderen Gruppe zu rechnen, so daß man von atypisch-bovinen und von atypisch-humanen Stämmen redet.

Die Stellung dieser Stämme ist bei weitem noch nicht geklärt; und wir wollen hier nicht eingehender erörtern, ob sie als Stämme aufgefaßt werden sollen, die zwischen beiden Typen liegen, oder ob sie schlechterdings Bacillen im Übergang sind. Da anscheinend sowohl Menschentuberkelbacillen experimentell so umgewandelt werden können, daß sie für Rinder eine vermehrte Virulenz erhalten (de Jong, Rabinowitsch, Eber, Fibiger u. Jensen), als auch Säugetiertuberkelbacillen für Geflügel virulent werden können (Nocard, O. Bang), so ist nicht unwahrscheinlich, daß ein sich mehrere Jahre hindurch in einem menschlichen Organismus aufhaltender Rindertuberkelbacillus einige der für Menschentuberkelbacillen charakteristische Eigenschaften annehmen bzw. daß der Aufenthalt in der menschlichen Haut geradezu einen schwächenden Einfluß auf die Virulenz der Bacillen ausüben kann. Auffällig ist es jedenfalls, daß man durch Züchtung aus Lupus-vulgaris-Fällen so viele atypische (geschwächte) Stämme erhält; nicht nur Stämme mit bovinen Eigenschaften ergeben sich als geschwächt, sondern auch Stämme, welche kulturell-humane Eigenschaften besitzen, weisen in zahlreichen Fällen sogar Meerschweinchen gegenüber eine sehr geringe Virulenz auf.



Ein Vergleich dieser verschiedenen Verhältnisse macht es einleuchtend, daß die Resultate einer Untersuchungsreihe wie der gegenwärtigen, die zunächst mit dem ganz bestimmten Zweck angestellt ist, in einer Anzahl von Fällen hier in Dänemark die bei Lupus vulgaris gefundenen Tuberkelbacillenformen zu bestimmen, und zwar namentlich um festzustellen, wie oft Rindertuberkelbacillen vorkommen, auf absolute Zuverlässigkeit in buchstäblichem Sinne keinen Anspruch erheben können; denn nur wenn die Züchtung usw. die typischen Formen von Tuberkelbacillen ergibt, scheint die angeregte Frage beantwortet zu sein.

Die englische Tuberkulosekommission berichtet über das Ergebnis einer Untersuchung von 20 Fällen von Lupus vulgaris. Hält man sich an die Typeneinteilung, findet man unter diesen 20 Stämmen nur 3, welche typische Bacillenstämme vertreten, nämlich 2 humane und 1 bovinen Kulturstamm, während die übrigen 17 Abweichungen von der Norm aufweisen und also als atypisch zu bezeichnen sind. Die Atypie kennzeichnet sich namentlich durch die geschwächte Virulenz den meisten Versuchstieren (Kälbern, Kaninchen, Affen und Meerschweinchen) gegenüber. 8 von diesen 17 atypischen Stämmen wiesen bovine Kultureigentümlichkeiten auf und werden als atypisch-bovin bezeichnet. Dieselben waren aber nicht bovin inbetreff ihrer Virulenz gegenüber Kälbern und Kaninchen; denn es gelang, durch Passage durch Kälber und Kaninchen, bei zwei Stämmen die Virulenz zu steigern, so daß sie typisch-bovin wurden. Die 9 übrigen atypischen Stämme wiesen zunächst humane kulturelle Eigenschaften auf und werden als atypisch-human bezeichnet; sie waren aber durchgehend weniger virulent, als humane Stämme zu sein pflegen.

Man ist wohl berechtigt, aus der Übersicht zu schließen, in den 3 Fällen (nämlich dem einen typisch-bovinen und den beiden durch Tierpassage typisch-bovin gewordenen) anzunehmen, daß das Lupusleiden von einer Infektion durch tuberkulöse Rinder herrührt. Was die übrigen 5 atypisch-bovinen Fälle betrifft, muß jedoch zunächst angenommen werden, daß auch sie von Infektion durch Rinder herrühren können; denn auch bei den atypisch-humanen Stämmen offenbart sich die Atypie durch eine Virulenzschwächung, was darauf deuten kann, daß der Aufenthalt in der menschlichen Haut auf die Virulenz der Tuberkelbacillen eine gewisse schwächende Wirkung ausübt; daraus läßt sich ja wiederum die geschwächte Virulenz der 5 atypisch-bovinen Stämme erklären, indem es unnatürlich wäre, anzunehmen, daß die Virulenzschwächung nur die humanen Bacillen betreffen sollte.

Rothe und Bierotte untersuchten 28 Fälle von Lupus vulgaris; 24 Patienten gaben je eine Kultur ab; in 4 davon wurde der Typus bovinus, in den übrigen 20 Fällen der Typus humanus nachgewiesen.



Bei 4 Patienten wurden aus verschiedenen Stellen 2 Kulturen gezüchtet; in 3 davon wurde der Typus humanus nachgewiesen, in dem vierten Falle aber aus einer Stelle (Nates) der Typus humanus, während eine andere 12 Tage später aus der Nase entnommene Kultur einen Typus bovinus ergab.

Gosio isolierte Kulturen aus 7 Fällen von Lupus vulgaris und fand in allen Fällen den Typus humanus mit schwacher Virulenz vor. Auch Lewandowsky isolierte Kulturen aus 6 Fällen von Lupus und meint, daß es sich um einen Typus humanus handelt. Ferner wurden aus Hauttuberkulosefällen Kulturen isoliert von Kleine, Heuser, Cosco, Rosa und de Benedictis, die in allen Fällen den Typus bovinus vorfanden; in sämtlichen Fällen handelt es sich hier indessen nicht um Lupus vulgaris, sondern um verruköse Formen von Hauttuberkulose, bei denen eine Infektion mit bovinen Bacillen zustande gekommen ist, meist in Anschluß an ein vorhergehendes Trauma. Schließlich sei bemerkt, daß Griffith in einer Arbeit über „Human bone and joint tuberculosis" erwähnt, daß etwa die Hälfte der von ihm untersuchten Lupusfälle einen bovinen Ursprung aufweisen, ohne daß er jedoch in seinem Aufsatz seine Untersuchungen näher bespricht.

Man hat mehrfach versucht, sowohl mit Menschen- als mit Rindertuberkelbacillen an Affen Hauttuberkulose hervorzurufen, was sich auch durch cutane Verimpfungen bewerkstelligen läßt. Nach Bärmann und Halberstädters sowie nach Kraufs und Gross' Untersuchungen sollen namentlich Rindertuberkelbacillen progressive Prozesse hervorrufen, während die durch Menschentuberkelbacillen hervorgerufenen Fälle leichter heilen. L. Rabinowitsch findet bei cutanen Verimpfungen von Menschen- und Rindertuberkelbacillen an Affen dieselben Veränderungen vor und gibt ferner an, daß sich mit Geflügeltuberkelbacillen experimentelle Hauttuberkulose hervorrufen läßt.

Schließlich sei noch kurz angeführt, daß Lipschütz über einen Fall von Haut- und Schleimhauttuberkulose berichtet, aus dem Geflügeltuberkelbacillen gezüchtet wurden.

Der Gesamteindruck dieser Durchmusterung der Literatur ist, daß der Lupus vulgaris von allen drei Typen bewirkt werden kann, daß die bakteriologische Untersuchung aber meist den Typus humanus ergibt. Der Typus bovinus wurde regelmäßig bei verruköser Hauttuberkulose nachgewiesen, die daher als echte Verimpfungstuberkulose (Lipschütz) bezeichnet wird. Sie kommt ja namentlich bei solchen Personen vor, die sich durch ihre Beschäftigung leicht Hautverletzungen zuziehen.

Meine Untersuchungen wurden an einem Material von 29 Patienten angestellt. Die excidierten Stücke — je ein Stück aus jedem Fall — wurden verschiedenen Stellen des Körpers (Nase, Backen, Schultern,



Armen und Schenkeln) entnommen. Die Stücke wurden bis zur Verimpfung, welche meist nur wenige Stunden nach der Excision stattfinden konnte, in physiologischer Kochsalzlösung aufbewahrt. Die Verimpfung geschah in allen 29 Fällen in der Weise, daß die Stücke kleingestoßen und in physiologischer, steriler Kochsalzlösung fein verrieben wurden, worauf die Emulsion subcutan Meerschweinchen und in einigen Fällen zugleich auch Kaninchen injiziert wurde. Von den in dieser Weise behandelten Versuchstieren fand Aussaat auf geronnenes, glycerinhaltiges Pferdeserum und auf Kartoffeln statt, die mit Glycerinbouillon feucht erhalten wurden. Auf diese Weise erhielt ich Reinkulturen von 25 Fällen.

Diese Reinkulturen wurden teils morphologisch-kulturell untersucht, teils wurde ihre Virulenz gegenüber Kaninchen und in einigen Fällen zugleich gegenüber Kälbern und Geflügel festgestellt; wenn die Kulturen irgendwie bovine Neigungen aufwiesen, machte ich Verimpfungen an tuberkulosefreien Kälbern.

Eine direkte Verimpfung der Emulsion an Kälber in allen 29 Fällen wurde nach einiger Überlegung aufgegeben, weil man — früherer Untersuchung eingedenk — davon ausgehen mußte, daß darunter einige wenig virulente Fälle vorkommen würden, die keinen Anschlag und somit auch keine Reinkulturen abgeben würden. Die excidierten Stücke waren in der Regel so klein, daß sie weder für Kälber noch auch für kleinere Versuchstiere Impfmaterial abgeben konnten; ganz abgesehen davon, daß es ein recht kostspieliges Verfahren gewesen wäre, in allen Fällen Verimpfungen an Kälbern vorzunehmen, liegt auch nichts vor, was darauf deutet, daß eine einzelne Meerschweinchen- oder Kaninchenpassage den Charakter der Bacillen verändern könnte.

Die Virulenz der Reinkulturen wurde gegenüber den Kaninchen und Kälbern in bestimmten Mengenverhältnissen geprüft. Bei den Kaninchen wurde zu der intravenösen Verimpfung stets 1 mg Bacillen (von den Bouillonkulturen) zwischen zwei Schichten von Filtrierpapier abgedrückt und in physiologischer, steriler Kochsalzlösung aufgeschwemmt. Eine solche Injektion von bovinen Bacillen wird bei erwachsenen, gesunden Kaninchen im Laufe von etwa 3 Wochen eine tödlich verlaufende, miliare Tuberkulose hervorrufen; dagegen zeitigt eine Injektion von humanen Bacillen im Laufe der angegebenen Zeit keine Krankheitssymptome, sondern erst nach Monaten eine chronische Tuberkulose mit Lokalisation in den Lungen, bisweilen auch zugleich in den Nieren und den Gelenken. Bei der subcutanen Verimpfung wurde 1 cg Bacillen verwendet. Dieses Quantum vom Typus bovinus ergibt im Laufe von verhältnismäßig kurzer Zeit eine tödlich verlaufende Tuberkulose, während der Typus humanus nur eine lokale Tuberkulose an der Impfstelle und in den korrespondierenden Lymphdrüsen, sowie einzelne



isolierte Knoten in den Lungen auslöst. Die Tiere nehmen in der Regel an Gewicht zu. Bei den Versuchen sind erwachsene, gesunde Kaninchen anzuwenden; werden dieselben während des Versuches von katarrhalischer Pneumonie oder anderen zufällig hinzukommenden Leiden wie Coccidiose, chronischer Nephritis oder Rachitis ergriffen, so wird sich zeigen, daß Injektionen mit dem Typus humanus die akuten, tuberkulösen Veränderungen hervorrufen können. Dasselbe ist im übrigen oft der Fall auch bei ganz gesunden Tieren, wenn man bedeutend größere Gaben von Bacillen anwendet als die hier angeführten Quanta.

An den Kälbern wurde eine subcutane Verimpfung einer Aufschwemmung von 5 cg Bacillen am Halse verwendet, da es sich infolge Kossels, Webers und Heuß' Untersuchungen gezeigt hat, daß bovine Bacillen in dieser Menge eine progressive Tuberkulose hervorrufen, die sich im Laufe von 7—8 Wochen oder mitunter in kürzerer Zeit generalisiert und den Tod verursacht, während dieselbe Gabe von humanen Bacillen nur einen tuberkulösen Knoten an der Impfstelle und in den entsprechenden Lymphdrüsen hervorrufen wird, ohne daß die Prozesse progressive Neigungen aufweisen.

Dieser Unterschied der Virulenz in betreff von Rindern darf nicht als ein zuverlässiges Kennzeichen zwischen dem humanen und bovinen Typus betrachtet werden. Notorisch aus Rindern gezüchtete Tuberkelbacillen sind nämlich nicht immer stark virulent für Rinder. So führt Kossel u. a. 7 Stämme an, von denen nur 2 imstande waren, bei Kälbern eine akute generalisierte Tuberkulose hervorzurufen; 4 andere davon riefen eine chronisch verlaufende Form hervor, und 1 Stamm nur eine Infiltration an der Impfstelle, verkäste Knoten in der Bugdrüse und in einer Mediastinaldrüse. Kossel verimpfte 39 von Menschen herrührende Stämme (23 aus Erwachsenen und 16 aus Kindern) an Kälber und fand danach 19 avirulent, während 9 Infiltrationen an der Impfstelle und Knötchen in naheliegenden Lymphdrüsen und 7 recht starke Drüsenveränderungen ergaben und 4 sich als stark virulent ergaben.

Es würde indessen zu weit führen, uns auf eine Kritik der in dieser Beziehung angestellten Versuche einzulassen. Man ist unserer gegenwärtigen Auffassung gemäß berechtigt, zu schließen, daß ein Tuberkelbacillenstamm, wenn er virulente Eigenschaften für Rinder aufweist, von Infektion durch Rinder herrühren muß. Mit der umgekehrten Folgerung, daß die aus Menschen gezüchteten Bacillen, die für Rinder nur wenig virulent sind, stets humanen Ursprunges seien, muß man sehr vorsichtig sein. Denn es ist, wie erwähnt, nicht ganz undenkbar, daß im menschlichen Organismus eine Schwächung der Virulenz stattfinden kann. In der Regel wird allerdings sogar ein mehrjähriger



Aufenthalt die virulenten Eigenschaften nicht verändern (Weber und Taube, Kleine, Jensen und Fibiger), aber einzelne von Kleines Fällen zeigen doch, daß es Ausnahmen davon gibt.

Zusammenfassend kann man in betreff der Virulenzuntersuchungen daran festhalten, daß die ausgeprägteste und wichtigste Eigentümlichkeit der Rindertuberkelbacillen darin besteht, daß sie eine weit stärkere Virulenz für Rinder und Kaninchen besitzen als Menschentuberkelbacillen.

Es ist indessen darauf hinzuweisen, daß eine hohe Virulenz für Kaninchen nicht immer mit hoher Virulenz für Rinder verbunden zu sein braucht. Sowohl Untersuchungen aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamt (Weber und Oehlecher 1907) als solche von Jensen und Fibiger tun dieses Verhältnis dar, das im übrigen auch durch die hier untersuchten Lupusstämme bestätigt wird. Deswegen habe ich in den Fällen, wo ein Grund vorlag, zu glauben, daß man es mit einem Falle vom Typus bovinus zu tun habe, Kontrollverimpfungsversuche mit minimalen (etwa $^1/_{50}$—$^1/_{100}$ mg) Mengen von Bacillenkultur angestellt.

Ferner wurden mit den Reinkulturen Untersuchungen angestellt, teils über ihre Wachstumsweise in Glycerinbouillon, ihr Aussehen in gefärbten Präparaten und teils über ihr säurebildendes Vermögen. Th. Smith war der erste, der Untersuchungen angestellt hat über die Alkali- und Säurebildung in einer mit Säugetiertuberkelbacillen besäten Bouillon, und er hat, wie oben erwähnt, die interessante Beobachtung gemacht, daß humane Tuberkelbacillen sich anders verhalten als bovine; denn indem letztere während ihres Wachstums die Bouillon neutralisieren oder gar schwach alkalisch machen, machen die humanen Bacillen die Bouillon nur während der ersten Zeit ihres Wachstums neutral, später aber wieder sauer. Dieses säurebildende Vermögen kommt nur zum Vorschein, wenn sich im Nährboden Glycerin findet. Verschiedene humane Stämme besitzen nun dieses Vermögen in größerem oder geringerem Grade; zu bemerken ist dabei jedoch, daß Unterschiede in der Zusammensetzung der Bouillon eine Rolle zu spielen scheinen, weshalb man stets in derselben Bouillon einen im voraus bekannten Stamm als Kontrolle titrieren muß.

Meine Untersuchungen über die Lupusstämme wurden angestellt in Bouillon folgender Zusammensetzung: Zu 1 l Wasser wurde $^1/_2$ kg Rindfleisch (von Fett und Sehnen befreit) angewandt; zur Bouillon wurde $^1/_2$ proz. Kochsalz, $1^1/_2$ proz. Pepton und 3% Glycerin gesetzt. Bei den Versuchen wurden flache Fläschlein angewandt, in deren Hals ein Gummistöpsel angebracht war, durch den eine mit einem Watteverschluß versehene Glasröhre führte. Jede Flasche ist mit 10 ccm Bouillon gefüllt. Nach der Sterilisation wurden die Flaschen, wenn angenommen werden konnte, daß die betreffende Kultur sich in lebhaftem Wachstum befand, mit einem Stück Kulturhaut besät. Jede Kultur wurde in der Regel in 12—16



Flaschen ausgesät, und dann Titrierung von Bouillon aus den einzelnen Kulturen mit Zwischenräumen ausgeführt, dabei wurde — soweit möglich — dafür Sorge getragen, daß sie zu einem Zeitpunkt untersucht wurden, wo das Wachstum ein einigermaßen gleichmäßiges war. Als Indicator wurde Phenolphtalein angewandt. In dieser Weise war man imstande, in einer einzelnen Versuchsreihe die Reaktionen einer Reihe Kulturen von einheitlicher Beschaffenheit zu untersuchen.

Mit dem vorliegenden Material dieser Reaktionsmethode vor Augen kann man nicht leugnen, daß zwischen dem Virulenzverhältnisse der Kulturen einerseits und ihrem säurebildenden Vermögen andererseits eine gewisse Übereinstimmung besteht, so daß die für Rinder und Kaninchen stark virulenten Stämme auch geringe oder keine Tendenz zu Säurebildung aufweisen. Indessen haben mehrere Untersucher, u. a. Fibiger und Jensen, darauf aufmerksam gemacht, daß es Tuberkelbacillenstämme mit vorherrschend bovinen Eigenschaften gibt, die dennoch in Glycerinbouillon stark säurebildend sein können. Umgekehrt hat man auch Stämme gefunden, die infolge ihres Virulenzverhältnisses als humane Stämme zu betrachten waren, sich aber in G ycerinbouillon wie Rinderstämme verhielten. Schließlich hat man ch unter Stämmen, die in morphologischer Beziehung zunächst zum manen Typus zu rechnen waren und deren Virulenzverhältnisse zweifelhaft waren, aber zunächst wohl auf den humanen Typus deuteten, usgeprägte Alkalibildner gefunden.

Auf Grund dieser Erfahrungen muß man also mit der Identifikation iner Kultur allein nach ihrem größeren oder kleineren säurebildenden Vermögen sehr vorsichtig sein.

Untersuchungen über die Morphologie der Tuberkelbacillen in Kulturen haben den dänischen Erfahrungen gemäß nur sehr geringen Wert. Es wird angegeben, daß Menschentuberkelbacillen in frischen, neuerdings isolierten Glycerinbouillonkulturen als schlanke, feine, leicht gekrümmte, regelmäßig gestaltete und gefärbte Stäbchen hervortreten, im Gegensatz zu Rindertuberkelbacillen, die kürzer, dicker und oft etwas unregelmäßig gefärbt sind, indem sie Körner zu enthalten scheinen, welche die Farbstoffe in besonderem Grade aufnehmen. Diese Unterschiede sind indessen so wenig ausgeprägt und so inkonstant, daß sie sich zu keiner Entscheidung verwerten lassen.

Schließlich ist von mehreren Seiten behauptet worden, daß Menschentuberkelbacillen in Glycerinbouillon viel schneller wachsen und ein dickeres Häutchen bilden als die Rindertuberkelbazillen. Dazu habe ich erstens zu bemerken, daß unser Laboratorium zurzeit 2 Rindertuberkelbacillenstämme besitzt, deren Wachstumsgeschwindigkeit sich durchaus mit dem unserer Menschentuberkelbacillenstämme messen kann. Ferner kommt es oft vor, daß eine Kultur sich eine Zeitlang im Stillstand befindet und dann plötzlich wieder schnell zu wachsen an-

3*



fängt; derartige Perioden können im übrigen mehrere Jahre hindurch miteinander wechseln. Frisch angelegte Rinderkulturen (aus Organen) können ebenso schnell hervorwachsen wie Menschenkulturen. Dagegen gibt es ein Verhältnis, das vielleicht beachtenswert ist, nämlich daß die gesamte Gewichtsmenge von Bacillen in einer Menschenkultur die einer Rinderkultur weit übertrifft. Im übrigen kann man sich allein durch verschiedene Wahl des Aussaatmaterials von demselben Stamm Kulturen von sehr verschiedenem Aussehen verschaffen. Sät man nämlich von den älteren, stark gefalteten Teilen der Kulturhaut aus, wird man in der Regel ein recht langsames Wachstum von knotigen und dicken Bacillenmassen bekommen, während man meist ein schnelles Wachstum erhält, das sich wie dünnes, weißes Häutchen an der Oberfläche ausbreitet und erst mit der Zeit dicker und faltenreicher wird, wenn man das Aussaatmaterial von jungen, ganz dünnen Teilen einer Kultur bezieht.

Endlich wurden mit einigen Stämmen Untersuchungen über deren Wachstum auf asparaginhaltigen Nährböden angestellt. Es war angedeutet worden, daß Menschentuberkelbacillenstämme auf einem solchen eiweiß- und peptonfreien Nährboden gut wüchsen, während die Rindertuberkelbacillen sich darauf gar nicht entwickeln wollten. Nach meinen Erfahrungen jedoch wachsen die Rindertuberkelbacillen ebenso gut auf diesem Nährboden (sowohl mit als ohne Glycerinzusatz) wie die Menschenbacillen. Das Wachstum ist bei beiden Typen langsamer, die Häutchen werden nie so dick wie auf den gewöhnlichen Substraten; einen Unterschied zwischen den einzelnen Typen habe ich aber nie beobachtet.

Da uns, wie bereits früher erwähnt, absolut bestimmte diagnostische Hilfsmethoden zur Unterscheidung der Rindertuberkelbacillen von den Menschentuberkelbacillen fehlen, bleibt bei einer Untersuchung wie der gegenwärtigen nichts anderes übrig als alle diejenigen Verhältnisse zu berücksichtigen, die sich bei den Untersuchungen offenbaren, und auf dieser Grundlage zu entscheiden zu suchen, mit welchem Typus man zu tun hat.

Fall 1. Das Impfmaterial bestand aus einem erbsgroßen Stück lupösen Gewebes, das mit etwa 2 ccm physiologischer Kochsalzlösung ausgerieben und am 16. III. 1914 an 2 Meerschweinchen subcutan bzw. intraperitoneal injiziert wurde.

Das intraperitoneal geimpfte Meerschweinchen starb 14. IV. 1914; Sektion: etwas abgemagert; einzelne Knötchen in der Milz; Lungen und Leber keine makroskopischen Veränderungen. Aussaat aus der Milz. Wachstum 12. V. 1914.

Das subcutan geimpfte Meerschweinchen starb 20. IV. 1914; Sektion: etwas abgemagert; an der Impfstelle ein tuberkulöser Absceß, haselnußgroße, mit Eiter gefüllte Inguinaldrüsen; zahlreiche hanfsamengroße Knoten in der Milz; in Lungen und Leber nichts zu beobachten. Aussaat aus der Milz. Wachstum 22. V. 1914.



Am 21. IV. 1914 wurde 1 Kaninchen mit einem kleinen Stück ausgeriebenen Milzgewebes von dem am 20. IV. 1914 gestorbenen Meerschweinchen geimpft. Das Kaninchen starb 2. VI. 1914 an akuter, miliarer Tuberkulose. Die Kulturen wuchsen recht schnell hervor auf geronnenem Pferdeserum, hörten aber bei Versetzung in Glycerinbouillon schnell zu wachsen auf. Am 30. XII. 1914 wurden 2 Kaninchen je mit 1 mg Kultur intravenös geimpft, sie starben 15. I. und 18. I. 1915, beide etwas abgemagert, und bei der Sektion waren beide Lungen mit enormen Mengen von stark nadelkopfgroßen und kleineren tuberkulösen Knoten besetzt; die Leber war geschwollen und mit ähnlichen Knoten besetzt wie die Lungen; die Milz gleichfalls.

Am 20. I. 1915 wurden 2 Kaninchen intravenös mit ganz minimalen Mengen von Kultur (etwa $^1/_{100}$ mg) geimpft; sie starben am 5. III. bzw. 13. III. 1915, beide an akuter, miliarer Tuberkulose leidend.

Es wurde ferner 28. VII. 1915 1 Kalb subcutan am Halse mit 5 cg Reinkultur geimpft; nach 5 Tagen entwickelte sich an der Impfstelle ein Absceß, der nach 14 Tagen die Größe eines Kindskopfes hatte; er entleerte sich spontan und hinterließ einen wallnußgroßen, festen Knoten. Das Kalb wurde nach $^3/_4$ Jahren, 19. IV. 1916, getötet, und die Sektion ergab tief an der Impfstelle an der linken Seite des Halses einen festen, fibrösen, einzelne Eiterherde enthaltenden Knoten, stecknadelkopfgroße, tuberkulöse Graupen in den Bronchial-Mediastinaldrüsen, ausgeprägte, frische, tuberkulöse Beläge an der Pleura costalis und pulmonalis, an einer einzelnen Stelle einen rotbraunen, wallnußgroßen Perlenknoten; in der linken Bugdrüse einen älteren, verkalkten Knoten; im übrigen war das Kalb wohlgenährt.

Das Resultat der Untersuchung dieser Kultur ist kurz: sie war stark virulent für 5 Kaninchen (für 3 davon in sehr geringen Gaben), sie war virulent für das Kalb und tötete 2 Meerschweinchen, ohne bei denselben jedoch bedeutende, nachweisbare Prozesse zu ergeben.

Die Kultur wächst durchgehends langsam auf künstlichen Nährböden, bildet kein besonders üppiges Häutchen (die gesamte Bacillenmenge von einer Kultur, welche die Oberfläche in einem Kolben vollständig deckt, beträgt 2,41 g), bildet in Glycerinbouillon keine Säure, wächst, wenn auch nicht besonders gut, auch auf asparaginhaltigem N-boden. Die Kultur ist ohne Zweifel zum Typus bovinus zu rechnen. Was die Virulenz dem Kalb gegenüber betrifft, bin ich durchaus davon überzeugt, daß die tuberkulösen Beläge an der Pleura erst sehr spät im Leben des Kalbes entstanden waren und nicht mehr als höchstens 2 Monate alt sein konnten. Dies zeigt, daß man seine Versuchstiere nicht zu früh töten darf. Eine spontane tuberkulöse Infektion während des Versuches ist als ausgeschlossen zu betrachten; dieses Kalb war wie alle übrigen verwendeten Kälber durchschnittlich 14 Tage nach der Ankunft im Laboratorium der Tuberkulinprobe unterworfen worden.

Fall 2. Am 4. XI. 1914 wurden 2 Meerschweinchen subcutan mit einem kleinen Stück in gewöhnlicher Weise verriebenen lupösen Gewebes geimpft. Die Emulsion wurde zu gleichen Teilen an beide Versuchtstiere verteilt. — Das eine Meerschweinchen starb 28. XII. 1914; Sektion: Ulceration an der Impfstelle, erbsgroße, mit Eiter gefüllte Inguinaldrüsen, zahlreiche gelbgrüne, tuberkulöse

Prozesse in Leber und Milz; tuberkulöse Pleuritis und große gelbe Knoten in den Lungen. Aussaat aus den Inguinaldrüsen. Wachstum 16. I. 1915, üppig. — Das andere Meerschweinchen starb 15. V. 1915; Sektion: teilweise geheilte Prozesse an der Impfstelle, geschwollene, mit Eiter gefüllte Inguinaldrüsen; Lungen, Leber und Milz mit Massen von recht kleinen, feinen, gelbweißen, tuberkulösen Graupen übersät. Wachstum aus den Inguinaldrüsen 3. VI. 1915.

Am 20. II. 1915 wurden 2 Kaninchen intravenös, je mit 1 mg Reinkultur, geimpft. Das eine starb 28. V. 1915; Sektion: etwas abgemagert; in der Spitze der hinteren Lungenlappen zahlreiche zusammenfließende gelbe tuberkulöse Knoten; in der Leber einzelne gelbe, tuberkulöse Knoten sowie ein einzelner Knoten in der Milz; das Kaninchen war in recht hohem Grade von Rachitis angegriffen. — Das andere Kaninchen wurde 21. XI. 1915 getötet; Sektion: in den hintersten Lungenspitzen ganz vereinzelte alte, feste, tuberkulöse Knoten; sonst gesund; sehr fett.

Am 22. II. 1915 wurden 2 Kaninchen subcutan mit 1 cg Bacillen geimpft. Sie wurden beide am 1. X. 1915 getötet, und die Sektion ergab eine kleine Ulceration an der Impfstelle; im übrigen waren die Tiere gesund.

Ferner wurde am 29. XII. 1914 1 Kaninchen intravenös mit ausgeriebenem Milzgewebe von dem zuerst gestorbenen Meerschweinchen geimpft; es wurde 11. V. 1915 getötet und war gesund.

Am 9. VII. 1915 wurde 1 Kalb subcutan an der linken Seite des Halses mit 5 cg Reinkultur geimpft. Es entstand in dem ersten Vierteljahre ein kleiner Knoten an der Impfstelle der aber am 15. I. 1916 verschwunden war. Das Kalb wurde 10. II. 1916 getötet, und die Sektion ergab: an der Impfstelle einen knapp haselnußgroßen, verkalkten, in fibröses Bindegewebe eingebetteten, tuberkulösen Knoten, die linke Bugdrüse war makroskopisch und mikroskopisch intakt; im übrigen tuberkulosefrei; sehr wohlgenährt.

Diese Kultur war also sehr wenig virulent für das Kalb und ungefähr ebenso wenig für die Kaninchen (das rachitische Kaninchen darf man nicht mitrechnen). Sie wächst schnell und weist in Glycerinbouillon ein üppiges Wachstum auf (das Gewicht der Bacillen einer ausgewachsenen Kultur beträgt in einem Falle 4,7 g); bildet ein wenig Säure: kann auf asparaginhaltigem Nährboden wachsen. Diese Kultur ist ein typischer Typus humanus.

Fall 3. Am 5. XI. 1914 wurden 2 Meerschweinchen subcutan mit einem gut erbsengroßen Stück lupösen Gewebes (vom Rücken) geimpft. — Die Meerschweinchen wurden 19. II. bzw. 30. III. 1915 getötet; die Sektion ergab in beiden Fällen: Futterstand gut, wicken- bis haselnußgroße, mit Eiter gefüllte Inguinaldrüsen, ein paar Knoten in der Milz; Lungen und Leber gesund. Aussaat von den Drüsen, aber kein Wachstum.

Mit Milzemulsion von dem am 30. III. getöteten Meerschweinchen wurden nun 2 andere Meerschweinchen subcutan und 2 Kaninchen subcutan bzw. intravenös geimpft. Das eine Meerschweinchen wurde 6. VIII. 1915 geötet und wies bei der Sektion große Abscesse am Bauch und in den Inguinaldrüsen, feine Graupen in Milz und Leber sowie zerstreute kleine Graupen in den Lungen auf. — Das andere Meerschweinchen starb 1. X. 1915 und hatte erbsengroße Abscesse an Bauch und Brustwand sowie in der Schenkelmuskulatur; enorme zusammenfließende gelbe Nekrosen in Milz und Leber, zahlreiche tuberkulöse Knoten in den Lungen. — Das intravenös geimpfte Kaninchen starb 1. VII. 1915; Sektion: vereinzelte zerstreute knapp wickengroße, gelbe Knoten in Lungen und Milz. — Das sub-

cutan geimpfte Kaninchen wurde am 18. XII. 1915 getötet und war bei der Sektion **gesund**.

Obgleich von allen Versuchstieren Aussaat stattfand, gelang es nur ein einzelnes Mal auf geronnenem Pferdeserum einzelne Kolonien zu erzeugen. Die Kolonien starben jedoch bei Umsaat. Eine Beurteilung des Falles ist ohne Kulturversuche ziemlich unmöglich; die geringe Neigung, sich züchten zu lassen, stimmt nicht mit der geringen Kaninchenvirulenz überein.

Fall 4. Am 13. XI. 1914 wurden 2 Meerschweinchen subcutan mit einem erbsengroßen Stück lupösen Gewebes aus der rechten Achselhöhle geimpft. Das eine Meerschweinchen wurde getötet am 19. XII. 1915, das andere 7. IV. 1915. Die Sektion ergab in beiden Fällen ungefähr dasselbe: zahlreiche, teilweise geheilte Ulcerationen an der Impfstelle und in deren Umkreis mit Eiter gefüllte, gut erbsengroße Inguinaldrüsen, 3—4 stecknadelkopfgroße Graupen in der Milz. Aussaat aus Milz und Inguinaldrüsen 19. XII. 1915. Wachstum 17. I. 1916.

Es wurden sodann 2 andere Meerschweinchen subcutan mit Milzemulsion von dem am 7. IV. 1915 getöteten Meerschweinchen geimpft. Das eine starb 3. V. 1915 an einer Herzruptur. Das andere starb 28. VIII. 1915; Sektion: großer Absceß an der Impfstelle, sehr stark vergrößerte, mit Eiter gefüllte Inguinaldrüsen, zahlreiche gelbe Nekrosen in der Leber, tuberkulöse Knoten in Milz und Lungen.

Es wurden 2 Kaninchen intravenös mit Leberemulsion von dem 28. VIII. 1915 gestorbenen Meerschweinchen geimpft. Das eine starb 17. XI. 1915; Sektion: recht zahlreiche Knötchen in den Lungen und vereinzelte in den Nieren. Das andere wurde 29. II. 1916 getötet; Sektion: einzelne alte, gelbgraue Knoten in den hintersten Lungenlappen.

Von den meisten der geimpften Tiere wurden auf geronnenem Pferdeserum und auf Kartoffeln Reinkulturen gewonnen. Das Wachstum war zu Anfang sparsam, wurde aber später üppig; die Kulturen wachsen in Glycerinbouillon mit stark gefalteter, trockner Haut, in den dünneren Häuten mit einer feinen, sprossigen Oberfläche.

Es wurde 28. IX. 1915 ein Kaninchen mit 1 mg Bouillonkultur intravenös geimpft. Es starb 26. X. 1915 und hatte in beiden Lungen miliare Knoten und ein wenig Milzschwellung.

Gleichzeitig wurde 1 Kaninchen subcutan mit 1 cg Kultur geimpft; es wurde mehr als 2 Jahre später getötet und wies bei der Sektion ganz vereinzelte alte, feste Knoten in den hintersten Lungenlappen auf; an der Impfstelle nichts Bemerkenswertes. — Die angewandte Kultur rührte von dem am 13. V. 1915 getöteten Meerschweinchen her.

Mit einer aus den Nieren des am 17. XI. 1915 gestorbenen Kaninchens gezüchteten Kultur wurden 19. II. 1916 2 Kaninchen subcutan (1 cg) bzw. intravenös (1 mg) geimpft. Das intravenös geimpfte wurde 2. V. 1916, das subcutan geimpfte 20. V. 1916 getötet; sie wiesen beide 3—4 wickengroße, gelbe tuberkulöse Knoten in jeder Lunge auf. An der Impfstelle nichts Bemerkenswertes.

Es wurde 19. IV. 1916 1 Kalb subcutan an der linken Seite des Halses mit 5 cg Kultur geimpft (dieselbe Kultur, die 28. IX. an den Kaninchen angewandt wurde). Es bildete sich nach etwa 14 Tagen an der Impfstelle eine kindskopfgroße Anschwellung. Am 8. VII. war die Anschwellung verschwunden, ohne daß ein Aufbruch beobachtet worden war. Das Kalb wurde 3. X. 1916 getötet, und die Sektion ergab in der Subcutis an der Impfstelle einen knapp haselnußgroßen, alten, fibrösen Knoten mit einem vereinzelten Eiterherd; unter diesem Knoten



fanden sich in der Muskulatur ein größerer und mehrere kleinere alte tuberkulöse Knoten, die von einer festen, fibrösen Bindegewebskapsel umgeben waren. Bugdrüse gesund (auch mikroskopisch). Im übrigen keine Tuberkulose in den inneren Organen.

Durch Aussaat aus einem Muskelknoten wurde leicht eine Kultur gewonnen, die subcutan bzw. intravenös an 2 Kaninchen verimpft wurde. Ferner wurden am 4. X. 1916 mit Emulsion aus dem Muskelknoten subcutan 1 Kaninchen und 1 Meerschweinchen geimpft. Das Meerschweinchen starb am 28. XII. 1916 mit bedeutenden Ulcerationen an der Impfstelle und mit Eiter gefüllten Inguinaldrüsen, sehr vergrößerter Milz mit graulich-weißen, zusammenfließenden Knoten; die Leber war mit ausgebreiteten, gelbgrünen Nekrosen besetzt; zahlreiche Knötchen in den Lungen; tuberkulöse Pleuritis. — Sämtliche Kaninchen wurden 25. V. 1917 getötet; Sektion: bei allen einige alte Tuberkuloseherde in den hintersten Lungenlappen.

In der Glycerinbouillon bildete die Kultur keine Säure, verhält sich hier aber wie eine Rinderkultur; kann auf Asparagin wachsen.

Die Kultur war nur für 1 von 9 Kaninchen stark virulent; den anderen 8 gegenüber war die Virulenz sogar nach der Kälberpassage nur gering, und nur an 1 davon wurden in der Niere einzelne Knoten hervorgerufen; die Kultur aus diesen Knoten war indessen nicht stärker virulent als die aus den Meerschweinchen. Dem Kalb gegenüber erwies sie sich wenig virulent.

Unter dem Mikroskop stellen die Bacillen sich als recht schlanke, leicht gekrümmte Stäbchen dar, die sich regelmäßig färben lassen.

Die Kultur ist jedenfalls als atypisch zu bezeichnen (ihrem Reaktionsverhältnis in Bouillon gemäß), ob sie aber atypisch-bovin oder atypisch-human ist, läßt sich nicht genau entscheiden. Sie scheint doch zunächst zum humanen Typus zu gehören.

Fall 5. Es wurden 16. XI. 1914 2 Meerschweinchen und 1 Kaninchen subcutan mit ausgeriebenem, lupösem Gewebe (vom Kinn) geimpft. Das eine Meerschweinchen starb kurz danach an einer Phlegmone; das andere wurde 19. II. 1915 getötet und die Sektion ergab: ungefähr geheilte Ulceration an der Impfstelle, die Inguinaldrüsen erbsengroß und mit Eiter gefüllt; im übrigen gesund. Das Kaninchen wurde am 15. V. 1915 getötet; Sektion: keine Tuberkulose.

Die Kultur gedieh gut auf den gewöhnlichen Nährböden und war in Glycerinbouillon stark säurebildend. Es wurden 3 Kaninchen intravenös und 1 Kaninchen subcutan mit Kultur geimpft; sie wurden nach $^1/_2$—$^3/_4$ Jahren getötet. Keine von ihnen wies Tuberkulose auf. Die Kultur zeichnet sich also durch eine sehr geringe Virulenz und durch stark säurebildendes Vermögen aus.

Dem Meerschweinchen gegenüber ist die Virulenz auch nur gering, so daß man den Typus deswegen vielleicht als atypisch bezeichnen kann. Dies ist vielleicht nicht ganz berechtigt, indem es sich mehrmals gezeigt hat, daß der Anschlag, wenn man Meerschweinchen mit sehr wenig virulenten Tuberkelbacillen impft, auch nach längerer Zeit oft nur sehr gering ist, so daß es klar ist, daß die Dosierungsfrage hier eine Rolle spielt. Daß die Kultur zu dem humanen Typus gehört, ist nicht zu bezweifeln.

Fall 6. Es wurden 17. XI. 1914 2 Meerschweinchen mit lupösem Gewebe geimpft. Das eine wurde am 20. II. 1915 getötet und wies bei der Sektion zahlreiche Abscesse an der Impfstelle und um dieselbe auf; erbsengroße, mit Eiter



gefüllte Inguinaldrüsen, recht zahlreiche weißgelbe Knötchen in der Milz; Lungen und Leber gesund. — Das andere Meerschweinchen wurde am 8. IV. 1915 getötet; Sektion: guter Futterstand, rechte Inguinaldrüse wickengroß mit ein wenig Eiter; linke Axillendrüse vergrößert und teilweise abscedierend; erbsengroße Ansammlung von Knötchen in der Milz; im übrigen gesund. — Aus beiden Meerschweinchen wurden Kulturen angelegt, worin nach etwa 3 Wochen üppiges Wachstum erzielt wurde.

Die Knötchen in der Milz des 8. IV. getöteten Meerschweinchens wurden emulgiert und gleichmäßig verteilt subcutan an 2 Meerschweinchen und intravenös einem Kaninchen injiziert. — Das eine Meerschweinchen starb am 25. VIII. 1915; Sektion: bedeutend abgemagert, große Ulcerationen an der Impfstelle, zahlreiche große gelbe Nekrosen in der Leber und bedeutende Knoten in Lungen und Milz. — Das andere Meerschweinchen wurde 1. X. 1915 getötet; Sektion: eine knapp linsengroße, mit Eiter gefüllte Inguinaldrüse; an der Impfstelle nichts Beachtenswertes; vereinzelte kleine, tuberkulöse Knoten in der Milz. Aussaat aus der Inguinaldrüse und Wachstum nach 18 Tagen. — Das Kaninchen wurde am 5. XII. 1915 getötet; Sektion: am Rand der hintersten Leberlappen mehrere gelbe Knötchen.

Es wurde am 2. V. 1915 Kultur aus dem mit dem originalen Material geimpften Meerschweinchen bzw. subcutan und intravenös an 2 Kaninchen injiziert. Das intravenös geimpfte Kaninchen starb 8. VI. 1915 an einer zufälligen Pneumonie ohne tuberkulöse Veränderungen (an Lungenschnitten fanden sich einzelne Bacillen, jedoch keine charakteristischen Gewebsveränderungen). — Das andere Kaninchen wurde 31. X. 1915 getötet; Sektion: einzelne verkäste Knoten in den hintersten Lungenlappen. Es wurde am 6. VII. 1915 1 Kalb an der linken Seite des Halses mit 5 cg Bouillon Kultur geimpft. Es entstand ein faustgroßer Knoten. Das Kalb wurde am 10. II. 1916 getötet; Sektion: an der Impfstelle 2 eigroße Abscesse mit gelbem, dickem Eiter; die linke Bugdrüse sowohl makro- als mikroskopisch intakt; keine Spur von Tuberkulose in den inneren Organen.

Durch Aussaat aus den Abscessen wurde Wachstum erzielt. Dieses Material wurde am 18. III. 1916 subcutan und intravenös an 2 Kaninchen verimpft.

Ferner wurde Eiter direkt aus den Abscessen am 14. II. 1916 an 2 Kaninchen verimpft. Alle 4 Kaninchen wurden am 24. I. 1917 getötet und erwiesen sich alle als gesund.

Die Kultur wächst gut auf gewöhnlichen Nährböden und bildet in Glycerinbouillon einige Säure. Zu bemerken ist, daß die Säurenkurve vor und nach der Passage der Bacillen durch das Kalb ungefähr dieselbe ist. Die Kultur ist zum Typus humanus zu rechnen.

Fall 7. Am 19. XI. 1914 wurden 2 Meerschweinchen subcutan mit lupösem Gewebe aus der rechten Ellbogenbeuge geimpft. Die Meerschweinchen starben am 3. II. bzw. 2. III. 1915, mit ungefähr demselben Sektionsbefund: haselnußgroße Abscesse an der Impfstelle, vergrößerte, mit Eiter gefüllte Inguinaldrüsen, sehr bedeutende, gelbgrüne Nekrosen in Leber und Milz, beide Lungen mit zahlreichen, recht großen graulichen, tuberkulösen Knoten durchsät. — Aussaat aus beiden Meerschweinchen ergab sehr sparsames Wachstum. Später wurde das Wachstum etwas besser, und erst nach vielen vergeblichen Versuchen gelang es, die Kulturen von festem auf flüssigen Nährboden umzupflanzen.

Ein ausgeriebenes, knapp wickengroßes Stück Milzgewebe von dem am 3. II. 1915 gestorbenen Meerschweinchen wurde an 1 Kaninchen verimpft. Das Kaninchen starb am 27. IV. 1915; Sektion: etwas abgemagert; in beiden Lungen außerordentlich zahlreiche, teils miliare und teils etwas ältere Knoten; frische miliare Knoten in Leber, Milz und Nieren.



Ein Kaninchen wurde am 30. VI. 1915 intravenös mit ganz minimalen Mengen Reinkultur geimpft. Das Kaninchen starb am 24. VII. 1915; Sektion: in beiden Lungen enorme Massen von miliaren Knoten; Leber und Milz geschwollen, enthielten Massen von Bakterien.

2 Kaninchen wurden am 21. II. 1916 mit Reinkultur (1 cg subcutan bzw. 1 mg intravenös) geimpft. Das intravenös geimpfte Kaninchen starb am 2. IV. 1916 an miliarer Tuberkulose in allen Organen. Das subcutan geimpfte starb am 29. VIII. 1916; Sektion: teils ältere und teils miliare Knoten in Lungen und Nieren.

Es wurde am 19. IV. 1916 1 Kalb an der linken Seite des Halses mit 5 cg Kultur geimpft (also etwa 8 Monate nach der Isolation der Kultur und nach nur einer Meerschweinchenpassage). Nachdem sich eine bedeutende, mit einer Absceßbildung endende Anschwellung gebildet hatte, fing das Kalb am 26. V. an, abzufallen und schwer zu atmen. Die Atemnot nahm zu, das Kalb magerte stark ab und hatte die ganze Zeit hindurch eine Temperatur von über 40°. Am 20. VI. hatte es einen schwankenden Gang, hustete stark und konnte sich kaum aufrechterhalten, weshalb es getötet wurde. Sektion: beide Lungen mit enormen Massen von miliaren Knoten übersät, namentlich nach unten in den vordersten Lungenlappen; in den kleineren Bronchialzweigen ein Teil zäher, bacillenhaltiger Schleim; zahlreiche miliare Knoten in beiden Nieren und in der Leber; beginnende, verkäste, tuberkulöse Prozesse in den Bronchial-, Mediastinal-, Portal- und Renaldrüsen, sowie in der linken Kniebeugedrüse; an der Impfstelle ein kindskopfgroßer, tuberkulöser, verkäster Knoten, der an einer einzelnen Stelle fluktuierte und einigen gelblichen Eiter enthielt; die rechte Bugdrüse hühnereigroß, zentral etwas verkäst; die linke Bugdrüse faustgroß, peripher stark verkäst, zentral dagegen succulent, aber nicht makroskopisch tuberkulös; ferner tuberkulöse Prozesse in den retropharyngealen und submaxillaren Drüsen.

Etwas Emulsion von einem kleinen Stück Bronchialdrüse wurde am 20. VI. 1916 an 2 Kaninchen (intravenös bzw. subcutan) verimpft. Das intravenös geimpfte Kaninchen starb am 24. VII. 1916 und wies in Lungen, Leber und Nieren sowie Milz enorme Mengen von miliaren Knoten auf. Das subcutan geimpfte starb am 16. IX. 1916 und wies an der Impfstelle einen großen Absceß und in Leber, Milz und Nieren zahlreiche miliare Knoten auf.

Die Kultur war somit für die Kaninchen und das Kalb stark virulent; es war namentlich im Anfange sehr schwer Wachstum zu erzielen, besonders auf flüssigen Nährböden; indessen hat sich die Kultur denselben jetzt angepaßt, so daß sie recht gut wächst; sie bildet keine Säure, neutralisiert aber die Bouillon und bildet Alkali. Diese Kultur wird den verschiedenen Ansprüchen, die man an einen Rindertuberkelbacillenstamm stellt, gerecht, so daß man dieselbe unbedingt als typisch-bovin bezeichnen kann.

Fall 8. Am 5. I. 1915 wurden 2 Meerschweinchen und 1 Kaninchen je mit einem etwa erbsengroßen Stück lupösem, mit Kochsalzlösung ausgeriebenem Gewebe geimpft. — Das eine Meerschweinchen wurde am 25. II. 1915 getötet; Sektion: etwas mager; wickengroß, mit Eiter gefüllte Inguinaldrüsen, in der Milz recht wenige und feine tuberkulöse Graupen. Wachstum in Kulturen 10. IV. — Das zweite Meerschweinchen starb am 13. VIII. 1915; Sektion: etwas mager; sehr bedeutend vergrößerte, mit Eiter gefüllte Inguinaldrüsen; zahlreiche feine, tuberkulöse Knoten in Lungen, Leber und Milz. — Das Kaninchen wurde 29. IX. 1915 getötet; Sektion: ganz einzelne ältere, tuberkulöse Knoten in den hintersten



Lungenlappen, ein paar sehr kleine Knoten in den Nieren und ein kleiner, unbedeutender Knoten in der Milz. Wachstum aus den Nierenknoten.

Das ganze Material aus einer recht gut entwickelten Kultur (Wachstum 10.IV.) auf geronnenem Pferdeserum (also eine große Gabe) wurde am 4. V. 1915 an 1 Kaninchen intravenös verimpft. Das Kaninchen starb am 25. V. 1915; Sektion: beide Lungen mit großen Mengen von ganz feinen, gelbweißen Knoten übersät; Milz und Leber geschwollen.

Eine schwache Emulsion vom Lungengewebe von diesem Kaninchen wurde am 25. V. einem anderen Kaninchen intravenös injiziert; dasselbe wurde am 7. I. 1916 getötet und wies bei der Sektion ganz vereinzelte alte, tuberkulöse Knoten in den Lungen auf; sonst gesund.

Mit Kultur (Wachstum 10. 4) wurden ferner am 19. II. 1916 2 Kaninchen (1 mg intravenös bzw. 1 cg subcutan) geimpft. Sie wurden beide am 28. XI. 1916 getötet und waren gesund.

Mit einer schwachen Emulsion von den einzelnen Knötchen in den Nieren des am 29. IX. 1915 getöteten Kaninchens wurde 1 Meerschweinchen und 1 Kaninchen geimpft. Das Meerschweinchen wurde am 3. I. 1916 getötet; Sektion: eine kleine Ulceration an der Impfstelle sowie fast erbsengroße Inguinaldrüsen, 3—4 Knötchen in der Milz. Davon Kultur 3. III. 1916. — Das Kaninchen wurde am 4. I. 1916 getötet und erwies sich als gesund.

Mit der Kultur vom 3. III. 1916 wurden nun in gewöhnlicher Weise 2 Kaninchen mit 1 mg bzw. 1 cg Bacillen geimpft. Beide Kaninchen wurden am 29. XI. 1916 getötet und waren gesund.

Die Kultur wächst lebhaft in Glycerinbouillon mit üppiger, stark gefalteter, trockener Haut und ist stark säurebildend.

Die Kultur scheint in diesem Falle weniger virulent zu sein als das Verimpfungsmaterial von den verschiedenen Versuchstieren. Abgesehen von dem am 4. V. 1915 geimpften Kaninchen, dem eine sehr bedeutende Menge Bacillen injiziert wurde und das daher nach 3 Wochen an akuter, miliarer Tuberkulose starb, ist die Virulenz, was diesen Fall betrifft, im ganzen nicht groß. Das originale Impfmaterial weist auch einige Virulenz auf für Kaninchen; wie man sieht, nimmt hier aber die Virulenz bei der Kultivierung ab. Die vereinzelten Knoten in den Nieren dieses einen Kaninchens und die akute, miliare Tuberkulose des mit der großen Gabe geimpften Kaninchens sind — meiner Meinung nach — eine viel zu geringe Grundlage, um den Fall als eine Rindertuberkulose bezeichnen zu können, und da die Kulturen im übrigen den Typus humanus aufweisen, ist dieser Stamm als ein Typus humanus zu verzeichnen.

Im übrigen ist zu bemerken, daß ein virulenter Menschentuberkelbacillus recht häufig an Kaninchen Nierentuberkulose hervorruft.

Fall 9. Am 4. II. 1915 wurden 2 Meerschweinchen mit lupösem Gewebe (von der linken Seite des Halses) geimpft. Das eine Meerschweinchen starb am 18. III. an Metritis ohne Anzeichen von Tuberkulose. — Das andere wurde am 14. IV. 1915 getötet; Sektion: Absceß an der Impfstelle, haselnußgroße, mit gelbgrünem Eiter gefüllte Inguinaldrüsen, 3—4 linsengroße Knoten in der Milz. Wachstum aus den Inguinaldrüsen 1. V. 1915.

Die Milzknoten aus dem am 14. V. getöteten Kaninchen wurden emulgiert und an 2 Meerschweinchen und 1 Kaninchen verimpft. Das eine Meerschweinchen



wurde am 11. V. 1915, das andere am 20. VIII. 1915 getötet, und beide wiesen kleine Abscesse an der Impfstelle und erbsengroße, mit ein wenig Eiter gefüllte Inguinaldrüsen auf. Das Kaninchen wurde 3. XII. 1915 getötet und ergab sich bei der Sektion als tuberkulosefrei.

Aussaat aus dem 11. V. 1915 getöteten Meerschweinchen ergab Wachstum 6. VI. 1915. Damit wurde 1 Kaninchen am 12. VI. 1915 intravenös geimpft; es starb am 29. VI. 1915 an einer katarrhalischen Pneumonie, aber ohne Anzeichen von Tuberkulose.

Mit Bouillonkultur aus dem Wachstum 1. V. wurden 2 Kaninchen 30. V. (1 mg intravenös und 1 cg subcutan) geimpft; sie wurden am 24. I. 1917 getötet; das intravenös geimpfte wies in den hintersten Lungenlappen einige alte, feste Knötchen auf; das subcutan geimpfte war tuberkulosefrei.

Die Kultur wächst lebhaft in Bouillon mit trockener, stark gefalteter Haut und bildet wenig Säure; sie ergibt sich durch ihre Virulenzverhältnisse gegenüber Kaninchen sowie durch die Säurebildung als zum Typus humanus gehörend, weicht aber, wie im übrigen viele der hier untersuchten Lupuskulturen, durch den geringen Anschlag an Meerschweinchen, namentlich in den ersten Generationen von dem ausgesprochenen Menschentypus ab.

Fall 10. Am 8. II. 1915 wurden 2 Meerschweinchen und 1 Kaninchen mit einem recht großen Stück emulgiertem Lupusgewebe (aus dem Schenkel) geimpft. Das eine Meerschweinchen wurde am 14. IV. 1915 getötet; Sektion: 3—4 wickengroße Abscesse an der Impfstelle, erbsengroße, mit Eiter gefüllte Inguinaldrüsen. — Das andere Meerschweinchen wurde am 5. IX. 1915 getötet; Sektion: gesund. Das Kaninchen wurde am 2. XII. 1915 getötet und war ohne Befund.

Aussaat am 14. IV. 1915. Wachstum 30. IV. 1915. Die Kultur wuchs lebhaft in Glycerinbouillon mit feiner, gefalteter, trockner Haut und geringer Säurebildung.

Am 15. V. 1915 wurde 1 Kaninchen mit 5 mg Kultur intravenös geimpft; es starb am 12. VI. 1915; Sektion: zahlreiche tuberkulöse Graupen in den Lungen, vereinzelte in der Leber; unbedeutende Milzgeschwulst.

Am 25. VI. 1915 wurden 2 Kaninchen mit Kultur (1 mg intravenös und 1 cg subcutan) geimpft. Das intravenös geimpfte wurde am 29. IV. 1916 getötet, das subcutan geimpfte am 3. XII. 1916. Beide gesund.

Der Fall ist zum Typus humanus zu rechnen, weicht aber durch die geringe Virulenz von den typisch-humanen Stämmen ab.

Fall 11. Am 12. II. 1915 wurden 2 Meerschweinchen mit lupösem Gewebe (aus dem linken Unterarm) geimpft. Das eine Meerschweinchen starb am 23. IV. 1915; Sektion: stark abgemagert, erbsengroße Inguinaldrüsen mit unbedeutenden Eiterherden; in der Milz eine Ansammlung von Knötchen. Aussaat aus Drüsen und Milz: kein Wachstum. — Das andere Meerschweinchen wurde am 14. VIII. 1915 getötet; Sektion: unbedeutende Eiterherde in den ein wenig vergrößerten Inguinaldrüsen; zahlreiche feine, tuberkulöse Graupen in der Milz. Aussaat aus Milz und Inguinaldrüsen; kein Wachstum.

Am 16. VIII. 1915 wurde 1 Meerschweinchen mit Milzemulsion von dem am 14. VIII. getöteten Meerschweinchen geimpft; dasselbe wurde am 31. V. 1916 getötet und wies bei der Sektion harte, vergrößerte Inguinaldrüsen mit eingetrocknetem, verkästem Eiter auf; zerstreute tuberkulöse Knoten in der Milz; einzelne grauliche Knoten in den Lungen; Axillardrüsen vergrößert, fibrös mit alten, trockenen Knoten; sehr fett.



Mit Milzemulsion sowohl von dem am 31. V. 1916 als von dem am 14. VIII. 1915 getöteten Meerschweinchen wurden 2 + 2 Kaninchen intravenös geimpft. Die Kaninchen wurden am 24. I. 1917 getötet; Sektion: zerstreute alte Knoten in geringer Anzahl in den hintersten Lungenlappen.

Es gelang nie, die Kulturen auf künstlichen Nährböden zum Wachstum zu bringen.

Nach den unternommenen Verimpfungen von Gewebsteilen zu urteilen scheint der Fall zum Typus humanus zu rechnen zu sein.

Fall 12. Am 13. II. 1915 wurden 2 Meerschweinchen mit lupösem Gewebe (von der linken Wange) geimpft. Das eine Meerschweinchen wurde am 11. V. 1915, das andere am 6. VIII. 1915 getötet, und bei der Sektion wiesen beide erbsengroße, mit Eiter gefüllte Inguinaldrüsen, kleine Abscesse an der Bauchwand und einzelne Knötchen in der Milz auf. Von beiden Meerschweinchen wurden Kulturen angelegt; dieselben wachsen lebhaft auf künstlichen Nährböden und bilden in Glycerinbouillon viel Säure.

Mit Kultur (4. Generation) aus dem am 11. V. 1915 getöteten Meerschweinchen wurden am 27. IX. 1915 2 Kaninchen (1 mg intravenös und 1 cg subcutan) sowie 1 Meerschweinchen geimpft. Ferner wurden 2 andere Kaninchen am 28. IX. 1915 mit Kultur (2. Generation) aus dem am 6. VIII. 1915 getöteten Meerschweinchen geimpft. Das eine der subcutan geimpften Kaninchen starb am 16. II. 1916 an Rachitis, aber ohne Anzeichen von Tuberkulose. (Nicht einmal das Impfmaterial konnte nachgewiesen werden.) Die 3 anderen wurden am 5. IX. 1916 getötet; die Sektion ergab einzelne alte, verkäste Knötchen an den Rändern der hintersten Lungenlappen. Das Meerschweinchen wurde gleichfalls am 5. IX. 1916 getötet und wies an der Impfstelle an der rechten Seite der Bauchwand einen kleinen Absceß auf; in der gleichseitigen Inguinaldrüse ein wenig Eiter, sonst ohne Befund.

Sowohl in kulturellen als in virulenten Beziehungen ist dieser Fall zum Typus humanus zu rechnen. Gegenüber Meerschweinchen ist die Virulenz indessen sehr gering.

Fall 13. Am 16. II. 1915 wurden 2 Meerschweinchen mit einem kleinen Stück lupösen Gewebes (aus dem Schienbein) geimpft. Das eine Meerschweinchen starb am 19. III. 1915 an einer zufälligen Pneumonie; die Inguinaldrüsen waren zur Zeit recht groß und mit Eiter gefüllte, es fanden sich aber in den inneren Organen keine Anzeichen von Tuberkulose. — Das andere Meerschweinchen wurde am 11. V. 1915 getötet; Sektion: erbsengroße Inguinaldrüsen, Ulceration an der Impfstelle, bedeutende, gelbe, nekrotische tuberkulöse Partien in Leber und Milz einzelne Knötchen in den Lungen. Wachstum 17. VII.

Mit Milzemulsion aus dem am 11. V. 1915 getöteten Meerschweinchen wurde ein anderes Meerschweinchen geimpft. Es starb am 1. X. 1915; Sektion: abgemagert, sehr große, mit Eiter gefüllt Inguinaldrüsen, die Leber vergrößert und mit zahlreichen gelbgrünen Nekrosen besetzt, ebenso Milz; zahlreiche tuberkulöse Knoten fanden sich in den Lungen; ferner tuberkulöse Pleuritis. Wachstum 19. XI. 1915, sparsam. Die Bacillen wuchsen zu Anfang langsam, späterhin wurde jedoch auf den gewöhnlichen Nährböden ein recht üppiges Wachstum erzielt.

Mit recht kleinen Mengen von Kultur (Wachstum 17. VII.) wurde am 13. VIII. 1915 1 Kaninchen intravenös geimpft. Es wurde 1. III. 1916 getötet und wies einzelne ältere, in den Lungen zerstreute, tuberkulöse Knoten auf.

Ferner wurden am 2. II. 1916 2 Kaninchen (subcutan und intravenös) mit 1 mg bzw. 1 cg Kultur (Wachstum 17. VII.) sowie 2 Kaninchen mit Kultur (Wachs-



tum 19. XI. 1915) geimpft. Sie wurden alle 24. I. 1917 getötet. Die intravenös geimpften waren gesund; an den subcutan geimpften fand man das Impfmaterial verkapselt, an der Impfstelle unter dem Bauch liegend; die Inguinaldrüsen nicht erkrankt; in den inneren Organen keine Tuberkulose.

Das Wachstum in Kulturen war langsam, namentlich zu Anfang, wurde aber späterhin etwas besser; es bildet sich in Glycerinbouillon einige Säure, wächst mit dicker, trockener, starkgefalteter Haut. Typus humanus.

Fall 14. Am 20. II. 1915 wurden 2 Meerschweinchen mit lupösem Gewebe (aus dem rechten Zeigefinger) geimpft. Die Meerschweinchen starben am 24. IV. 1915 und wiesen ungefähr denselben Sektionsbefund auf: bedeutend vergrößerte, mit Eiter gefüllte Inguinaldrüsen, Ulcerationen an der Impfstelle, recht große, zusammenfließende, nekrotische Partien in Leber und Milz, in den Lungen zahlreiche hirsekorngroße, gelbe Knoten. Aussaat: kein Wachstum.

Mit Milz- und Leberemulsion aus dem einen Meerschweinchen wurde am 27. IV. 1915 ein anderes Meerschweinchen subcutan und ferner 2 Kaninchen (eins davon subcutan, das andere intravenös) geimpft. — Das Meerschweinchen starb am 25. VI. 1915; Sektion: große, mit Eiter gefüllte Inguinaldrüsen, zahlreiche gelbe Nekrosen in Milz und Leber und viele Knoten in den Lungen. — Das intravenös geimpfte Kaninchen starb am 3. VIII. 1916. Todesursache chronische Nephritis. Kein Anzeichen von Tuberkulose zu finden. — Das subcutan geimpfte Kaninchen wurde am 13. VIII. 1916 getötet; Sektion: an der Impfstelle ein gut erbsengroßer, alter, fibröser Knoten, im übrigen kein Anzeichen von Tuberkulose.

Mit Material von dem am 25. VI. 1915 gestorbenen Meerschweinchen wurden an demselben Tage 2 Kaninchen (subcutan und intravenös) geimpft. Das intravenös geimpfte Kaninchen starb am 16. III. 1916; Sektion: die linke Lunge war in einen großen Absceß umgewandelt; bedeutende Pleuritis; rechte Lunge normal, nur die Pleura mit Fibrinbelägen besetzt; kein Anzeichen von Tuberkulose, auch nicht an mikroskopischen Schnitten. — Das subcutan geimpfte Kaninchen wurde am 17. III. 1916 getötet und wies bei der Sektion einen alten fibrösen Knoten an der Impfstelle auf, war aber im übrigen gesund.

Es wurden aus den verschiedenen Versuchstieren zahlreiche Kulturen angelegt, aber obschon das Kultursubstrat rein verblieb, gelang es nie, ein Wachstum zu erzielen.

Dieses sehr geringe Vermögen, auf fremden Nährböden zu wachsen, das ja den bovinen Typus kennzeichnen sollte, ist in diesem Falle also mit einer sehr geringen Virulenz gegenüber Kaninchen verbunden, was gegen den bovinen Typus spricht.

Fall 15. Am 2. III. 1915 wurden 2 Meerschweinchen mit lupösem Gewebe geimpft. Das eine wurde am 11. V. 1915 getötet; Sektion: haselnußgroße Inguinaldrüsen, eine kleine Ulceration an der Impfstelle. Wachstum 17. VII. 1915. — Das andere Meerschweinchen starb am 15. I. 1916; Sektion: erbsengroße Inguinaldrüsen mit eingetrocknetem Eiter; ausgebreitete Tuberkulose in Leber, Milz und Lungen.

Mit sehr geringen Mengen von Kartoffelkultur wurde 1 Kaninchen am 23. VIII. 1915 intravenös geimpft und am 27. V. 1916 getötet; Sektion: einzelne alte, verkäste Knoten in den Lungen.

Am 28. IX. 1915 wurden 2 Kaninchen (1 mg intravenös bzw. 1 cg subcutan) geimpft. Das intravenös geimpfte starb am 30. X. 1915 und wies zahlreiche miliare



Knoten in beiden Lungen auf; enorme Lebercoccidiose. — Das subcutan geimpfte starb am 16. II. 1916 und wies bei der Sektion einen großen Absceß in der linken Lunge, sonst aber kein Anzeichen von Tuberkulose auf, nicht einmal an der Impfstelle.

Mit Emulsion aus Lungengewebe des am 30. X. 1915 gestorbenen Kaninchens wurden 2 Kaninchen subcutan geimpft. Sie wurden beide am 3. IV. 1916 getötet und zeigten bei der Sektion einen kleinen, eingetrockneten Absceß an der Impfstelle, im übrigen aber kein Anzeichen von Tuberkulose.

Ferner wurden 30. X. 1915 2 Kaninchen (1 mg intravenös und 1 cg subcutan) geimpft; sie wurden beide am 9. V. 1916 getötet. Das intravenös geimpfte wies keine Tuberkulose auf; dagegen fanden sich in dem subcutan geimpften ganz einzelne Knoten in den Lungen, 3—4 ganz kleine, ältere Knoten in der Milz und ein paar Knötchen in der linken Niere.

Die Bacillen wachsen gut auf künstlichen Nährböden, sie bilden in Glycerinbouillon nur wenig Säure, aber wachsen mit einer recht dicken, stark gefalteten Haut. Die gesamte Bacillenmenge in einer ausgewachsenen Kolbenkultur betrug in einem Falle über 4,5 g. Kann in Asparaginbouillon wachsen.

Der Fall ist als ein Typus humanus zu beurteilen. Der Umstand, daß eins von den Kaninchen an akuter, miliarer Tuberkulose starb und gleichzeitig an hochgradiger Lebercoccidiose litt, bestätigt, daß die Kaninchenversuche nur zuverlässig sind, wenn man mit gesunden Tieren arbeitet.

Fall 16. Am 7. III. 1915 wurden 2 Meerschweinchen mit lupösem Gewebe (aus dem rechten Oberarm) geimpft. Das eine Meerschweinchen wurde am 26. V. 1915 getötet; Sektion: fast haselnußgroße, mit Eiter gefüllte Inguinaldrüsen, ein kleiner Absceß an der Impfstelle; die Milz bedeutend angeschwollen mit zahlreichen gelben, bis erbsengroßen Knoten besetzt; in der Leber zahlreiche, teilweise zusammenfließende, gelbe, nekrotische, tuberkulöse Prozesse; zahlreiche Knoten in den Lungen, die Bronchial- und Sternaldrüsen enorm vergrößert und mit Eiter gefüllt. Wachstum 26. VI. 1915. — Das andere Meerschweinchen starb 17. VI. 1915 und wies ungefähr denselben Sektionsbefund auf.

Mit Emulsion aus Leber und Milz wurden am 17. VI. 1915 2 Kaninchen intravenös geimpft. Das eine starb am 23. X. 1915 an akuter, miliarer Tuberkulose in beiden Lungen; etwas Milzschwellung. — Das andere Kaninchen wurde am 23. XII. 1915 getötet und wies recht ausgebreitete Lungentuberkulose mit ziemlich großen, gelbweißen, teilweise zusammenfließenden, tuberkulösen Knoten auf.

Am 23. VII. 1915 wurde 1 Kaninchen intravenös mit 1 mg Kultur geimpft. Es starb abgemagert am 22. VIII. 1915 an akuter miliarer Tuberkulose in beiden Lungen.

Am 29. IX. 1915 wurde wiederum 1 Kaninchen mit 1 mg Kultur und 1 Kaninchen mit $^{1}/_{100}$ mg intravenös geimpft. Ersteres starb am 24. X. 1915, letzteres am 1. XI. 1915, beide an akuter miliarer Tuberkulose in den Lungen und Nieren. Leber und Milz geschwollen.

Ferner wurde am 29. IX. 1915 1 Kaninchen mit 1 cg Kultur subcutan geimpft; es wurde am 5. IX. 1916 getötet und wies bei der Sektion eine Ansammlung von erbsengroßen Knötchen in dem hintersten Lappen der rechten Lunge, an der Impfstelle eine ulcerierende Wunde und mit Eiter gefüllte Inguinaldrüsen auf.

Am 25. VIII 1915 wurde 1 Kalb mit 5 cg Bouillonkultur (2. Generation) subcutan an der linken Seite des Halses geimpft. Es wurde am 9. III. 1916 getötet; Sektion: ein paar walnußgroße, tuberkulöse Abscesse an der Impfstelle, Tuberkulose weder in der entsprechenden Bugdrüse, noch in anderen Organen.



Die Kultur wächst recht lebhaft, mit dicker, trockener, gefalteter Haut und gibt ein üppiges Wachstum ab. In Glycerinbouillon wird vor Ende des Versuchs keine Säure gebildet.

Inbetreff der kulturellen und der Virulenzverhältnisse gegenüber Kaninchen ist dieser Bacillus zum bovinen Typus zu rechnen, ist aber als in hohem Grade atypisch zu bezeichnen, da er dem Kalb gegenüber zunächst avirulent war.

Fall 17. Am 15. III. 1915 wurde 1 Meerschweinchen subcutan und 1 Kaninchen subcutan mit ausgeriebenem lupösen Gewebe (vom rechten Schulterblatt) geimpft.

Das Meerschweinchen wurde am 26. V. 1915 getötet; Sektion: Ulcerationen an der Impfstelle, vergrößerte, mit Eiter gefüllte Inguinaldrüsen, kleine, zerstreute, tuberkulöse, nekrotische Partien in Leber und Milz, einzelne tuberkulöse Knoten in den Lungen. Wachstum 26. VI. 1915.

Das Kaninchen wurde am 16. IX. 1915 getötet; Sektion: ein paar vereinzelte, knapp wickengroße Knoten im rechten hintersten Lungenlappen.

Am 29. IX. 1915 wurden 2 Kaninchen mit Kulturen der 2. Generation intravenös 1 mg und subcutan 1 cg geimpft. Das subcutan geimpfte wurde 16. II. 1916 getötet; Sektion: keine Tuberkulose, aber sehr rachitisch. — Das intravenös geimpfte wurde 26. X. 1916 getötet; Sektion: keine Tuberkulose.

Am 2. X. 1915 wurde 1 Kaninchen mit 1 mg Kultur (3. Generation) geimpft. Es starb am 24. 10. 1915 abgemagert, mit zahlreichen feinen, miliaren Knoten in beiden Lungen; zugleich wurde hochgradige chronische Nephritis nachgewiesen.

Am 3. XI. 1915 wurde 1 Kaninchen subcutan mit etwa 3 cg Kultur (3. Generation) geimpft; es wurde am 27. V. 1916 getötet und war bei der Sektion sehr fett; an der Impfstelle eine kleine Ulceration und in der linken Niere ein paar ältere Knötchen, in denen Tuberkelbacillen nachgewiesen wurden; in Lungen, Milz und Leber nichts Bemerkenswertes.

Die Kultur wächst lebhaft in Bouillon, ist nicht säurebildend. Die Kultur ist zunächst als atypisch-humaner Typus zu bezeichnen.

Fall 18. Am 19. III. 1915 wurden 1 Meerschweinchen und 1 Kaninchen mit lupösem Gewebe aus der linken Wange geimpft. Das Meerschweinchen wurde am 6. VIII 1915 getötet; Sektion: erbsengroßer Absceß mit Eiter in den linken Inguinaldrüsen; im übrigen gesund. — Das Kaninchen wurde am 7. IX. 1915 getötet und ergab sich als gesund. Wachstum aus dem Meerschweinchen 20. IX. 1915.

Mit Kultur wurden am 3. XI. 1915 2 Kaninchen (1 mg intravenös und 1 cg subcutan) geimpft; am 5. II. 1916 noch 2 Kaninchen (10 mg intravenös und 5 cg subcutan); die beiden ersteren wurden am 10. III. 1916 getötet, die beiden anderen am 5. IX. 1916; alle Tiere waren gesund.

Die Kultur wuchs gut und üppig in Bouillon mit dicker, trockener, gefalteter Haut, bildete recht viel Säure und glich im übrigen ganz einem Menschenstamm; wie der nebenstehende Versuch zeigt, ist sie aber wenig virulent.

Fall 19. Am 26. III. 1915 wurden 1 Meerschweinchen und 1 Kaninchen mit lupösem Gewebe (aus dem linken Arm) geimpft. Das Meerschweinchen starb am 15. V. 1915; Sektion: in der Milz zahlreiche linsengroße, gelbe Knoten; in der Leber ganz vereinzelte, feine tuberkulöse Knoten; weder an der Impfstelle noch in den Lungen etwas zu bemerken. — Das Kaninchen wurde am 8. XI.



1915 getötet und zeigte bei der Sektion ein paar vereinzelte Knötchen in den hintersten Lungenlappen.

Aussaat aus der Meerschweinchenmilz ergab 28. V. 1915 Wachstum.

Mit Kultur (3. Generation) wurden am 30. VIII. 1915 2 Kaninchen (1 mg intravenös und 1 cg subcutan) geimpft. Die Kaninchen wurden am 10. VII. 1917 getötet; das intravenös geimpfte war ganz tuberkulosefrei; das subcutan geimpfte hatte einen kleinen wickengroßen Knoten in der Milz, im übrigen gesund.

Die Kultur wächst lebhaft und bildet etwas Säure. Typus humanus.

Fall 20. Am 26. III. 1915 wurden 2 Meerschweinchen mit lupösem Gewebe (aus dem linken Handgelenk) geimpft. Die Meerschweinchen wurden am 14. VIII. 1915 bzw. 20. X. 1916 getötet. Der Sektionsbefund war bei beiden derselbe: ein kleiner Absceß an der Impfstelle, ein wenig Eiter in der etwas vergrößerten Inguinaldrüse; sonst gesund.

Mit Eiter von der Impfstelle und aus der Drüse des am 14. VIII. 1915 getöteten Meerschweinchens wurden 2 Kaninchen intravenös geimpft; das eine starb am 22. XI. 1915 an einer katarrhalischen Pneumonie, aber ohne Anzeichen von Tuberkulose. Das andere wurde am 6. XI. 1917 getötet; Sektion: zahlreiche hirsekorngroße, gelbe Knoten in beiden Lungen.

Mit Kultur von Aussaat 14. VIII. 1915 wurden 2 Kaninchen (1 mg intravenös und 1 cg subcutan) geimpft. Beide wurden 23. I. 1916 getötet und waren gesund.

Mit Kultur von Aussaat 20. X. 1916 wurden 29. XI. 1916 2 Kaninchen (wie die vorhergehenden) geimpft. Die Kaninchen wurden am 30. X. 1917 getötet; Sektion: einzelne, zerstreute, gelbgraue Knoten in den Lungen.

Die Kultur wuchs lebhaft in Glycerinbouillon und bildete geringe Mengen Säure.

Da die Virulenzverhältnisse gegenüber Meerschweinchen zunächst auf den Geflügeltypus deuteten, wurde am 20. XI. 1916 ein Hahn mit etwa 0,5 cg Reinkultur (Aussaat 20. X. 1916) intravenös geimpft. Der Hahn wurde am 25. V. 1917 getötet und war gesund.

Da der Stamm also infolge der Verimpfung an dem Hahn nicht als Geflügeltuberkulosestamm betrachtet werden kann, muß er als ein humaner, aber wegen der recht geringen Virulenz etwas atypischer Stamm bezeichnet werden.

Fall 21. Am 7. IV. 1915 wurden 2 Meerschweinchen mit lupösem Gewebe (aus der linken Wange) geimpft. Das eine Meerschweinchen starb am 14. IV. 1915 an Peritonitis. Das andere wurde am 19. VIII. 1915 getötet; Sektion: wickengroße Inguinaldrüsen, die eine davon mit Eiter gefüllt, die andere ulcerierend; zahlreiche tuberkulöse Knoten in Milz, Leber und Lungen. Aussaat von der Milz: Wachstum 21. X. 1915.

Mit Milzgewebe wurde am 19. VIII. 1915 1 Meerschweinchen geimpft; es wurde 5. V. 1916 getötet und wies an der Impfstelle ulcerierende Wunden und in den Inguinaldrüsen große Eitermengen auf; sehr erhebliche Tuberkulose in Lungen, Milz und Leber. Wachstum aus der Leber 18. VII. 1916.

Mit Kultur (Wachstum 21. X. 1915) wurden 2 Kaninchen (1 mg intravenös, 1 cg subcutan) geimpft. Das intravenös geimpfte starb nach 3 Wochen am 26. XII. 1915 an akuter, miliarer Tuberkulose in Lungen, Milz und Nieren. — Das subcutan geimpfte wurde am 10. VII. 1917 getötet; Sektion: etwas abgemagert; einpfennigstückgroße, tuberkulöse Knoten in beiden Lungen, tuberkulöse Pleuritis mit Belägen an der Pleura costalis et pulmonalis; eine teilweise geheilte Ulceration an der Impfstelle; einzelne Knoten in Milz und Leber; in den Nieren nichts Bemerkenswertes.



Mit Emulsion aus dem Nierengewebe des am 26. XII. 1915 gestorbenen Kaninchens wurden am 28. XII. 1915 2 Kaninchen (das eine subcutan, das andere intravenös) geimpft. Das intravenös geimpfte starb am 15. XI. 1916 an akuter, miliarer Tuberkulose in Lungen, Leber und Nieren. — Das subcutan geimpfte wurde erst 13. II. 1917 getötet; Sektion: etwas abgemagert, Ulceration an der Impfstelle, mit Eiter gefüllte Inguinaldrüsen; einzelne erbsengroße Knoten in den Lungen, 1 Knoten in der Leber und 1 Knoten in der Milz.

Weiter wurden am 29. IX. 1916 2 Kaninchen intravenös mit 1 mg Kultur geimpft. Sie starben am 24. X. bzw. 3. XI. 1916, beide an akuter, miliarer Tuberkulose.

Es wurden, wie erwähnt, teils Kulturen aus den Meerschweinchen, aber zugleich auch Kulturen aus den Nieren des am 26. IX. gestorbenen Kaninchens angelegt.

Das säurebildende Vermögen beider Kulturen wurde in Glycerinbouillon untersucht und ergab durchgehends dasselbe Resultat: sehr wenig säurebildend.

Die Kulturen wuchsen im übrigen langsam, bildeten nur eine dünne Haut und vermochten nicht die ganze Oberfläche in einem Kolben zu decken.

Mit Kultur der Aussaat vom 18. VII. 1916 wurde am 9. 2. 1916 1 Kalb (5 cg Reinkultur) an der rechten Seite des Halses geimpft; außerdem wurde dasselbe am 4. XI. 1916 mit einem Stück emulgiertem Nierengewebe aus dem an akuter, miliarer Tuberkulose gestorbenen Kaninchen geimpft. Es bildete sich an der Impfstelle ein faustgroßer Absceß, der sich entleerte und ein paar walnußgroße, harte Knoten hinterließ. Im übrigen gedieh das Kalb vorzüglich und wurde allmählich sehr fett. Es wurde 8. VIII. 1917 getötet; Sektion: ein paar walnußgroße, alte, verkäste und verkalkte Knoten in Muskulatur und Fascie an der Impfstelle; zahlreiche alte, teilweise verkalkte Knoten in der rechten Bugdrüse; erbsengroße sowie kleinere, verkäste und verkalkte Knoten in den Bronchial- und Mediastinaldrüsen sowie in den Portaldrüsen; frischer, tuberkulöser Belag am Peritoneum mit einzelnen Perlenknoten am Diaphragma und an der Oberfläche der Leber; im Organparenchym nichts Bemerkenswertes.

Die Kultur wies also neben ihrer Kaninchenvirulenz auch Kälbervirulenz auf und deutete in ihren kulturellen Verhältnissen zunächst auf den Rindertypus; daher muß der Bazillus als ein boviner Stamm bezeichnet werden.

Fall 22. Am 14. IV. 1915 wurden 2 Meerschweinchen mit lupösem Gewebe (aus der rechten Wange) geimpft. Das eine Meerschweinchen starb einige Tage nach der Impfung an einer Phlegmone. Das andere wurde am 21. VIII. 1915 getötet; Sektion: sehr große und mit Eiter gefüllte Inguinaldrüsen; in Leber und Milz bedeutende tuberkulöse Prozesse und in den Lungen recht zahlreiche Knoten. Aussaat aus den Drüsen: Wachstum 19. IX. 1915.

Mit emulgiertem Milz- und Lebergewebe des Meerschweinchens wurden am 21. VIII. 1915 2 Kaninchen intravenös geimpft. Sie wurden 1. 3. V. 1916 getötet, und bei beiden wurden einzelne zerstreute, hirsekorngroße, tuberkulöse Knoten in den hintersten Lungenlappen nachgewiesen.

Mit Reinkultur wurden am 7. II. 1916 2 Kaninchen (1 mg intravenös und 1 cg subcutan) geimpft; beide wurden 28. XI. 1916 getötet; die Sektion ergab in dem subcutan geimpften keine Tuberkulose, während sich in dem intravenös geimpften in beiden hintersten Lungenlappen eine Ansammlung von erbsengroßen Knoten fand.

Ferner wurden am 21. II. 1916 wiederum 2 Kaninchen mit Kultur (1 mg intravenös und 1 cg subcutan) geimpft. Das subcutan geimpfte starb 1. IV. 1916 an Enteritis, aber ohne Spur von Tuberkulose. Das intravenös geimpfte starb 16. IX. 1916 und wies in beiden Lungen einzelne alte, tuberkulöse Knoten sowie in beiden Nieren ein paar hirsekorngroße Knoten auf.



Mit den Knötchen aus den Nieren wurde am 17. IX. 1916 1 Kaninchen intravenös geimpft; es wurde am 3. II. 1917 getötet und wies in beiden hinteren Lungenlappen ganz vereinzelte tuberkulöse Knoten auf.

Die Kultur wächst lebhaft in Bouillon und bildet Säure; sie ist als Typus humanus zu bezeichnen.

Fall 23. Am 14. IV. 1915 wurden 2 Meerschweinchen mit lupösem Gewebe (aus der rechten Wange) geimpft. Das eine Meerschweinchen starb am 28. V. 1915; Sektion: rechte Inguinaldrüse ein wenig vergrößert, enthielt einen kleinen Eiterherd. — Das andere Meerschweinchen wurde am 21. VIII. 1915 getötet; Sektion: die Inguinaldrüsen ein wenig vergrößert, enthielten ganz wenig Eiter, an der Impfstelle fand sich ein kleiner Absceß. Aussaat aus beiden Meerschweinchen: Wachstum 16. VII. und 19. IX. 1915.

Mit Reinkultur wurden am 23. IX. 1915 2 Kaninchen (1 mg intravenös und 1 cg subcutan) sowie 1 Meerschweinchen (0,5 cg Bacillen) geimpft. Das subcutan geimpfte Kaninchen starb am 8. XII. 1915 an Pneumonie, aber ohne Anzeichen von Tuberkulose; das intravenös geimpfte wurde am 9. I. 1917 getötet und war tuberkulosefrei; das Meerschweinchen wurde am 22. I. 1916 getötet und wies an der Impfstelle einen erbsengroßen Absceß und recht große, mit Eiter gefüllte Inguinaldrüsen auf.

Ferner wurden am 2. V. 1916 2 Kaninchen intravenös mit 5 mg geimpft. Beide wurden am 27. I. 1917 getötet, sie waren gesund.

Am 27. V. 1916 wurden 2 Kaninchen (1 mg intravenös und 1 cg subcutan) geimpft. Beide wurden am 9. VII. 1916 getötet und waren gesund.

Die Kultur wuchs gut auf den verschiedenen Nährböden und bildete in Glycerinbouillon einige Säure.

Am 18. VII. 1916 wurde 1 Huhn intravenös mit Kultur geimpft. Das Huhn starb indessen bereits am 23. VII. und da die Kultur fast gleichzeitig ausstarb, konnte der Versuch nicht wiederholt werden.

Der Fall ist als atypisch-humane Tuberkulose zu bezeichnen.

Fall 24. Am 17. IV. 1915 wurden 2 Meerschweinchen mit lupösem Gewebe geimpft. Das eine Meerschweinchen starb am 15. V. 1915 und wies keine Tuberkulose auf. Das andere Meerschweinchen wurde am 8. IX. 1915 getötet; Sektion: ein kleiner Absceß an der linken Bauchwand sowie eine kleine Eitersammlung in der rechten Inguinaldrüse; im übrigen gesund. Wachstum 17. X. 1915.

Mit Reinkultur wurden am 9. II. 1916 2 Kaninchen (1 mg intravenös und 1 cg subcutan) geimpft. Das intravenös geimpfte wurde am 24. I. 1917 getötet und war tuberkulosefrei. Das subcutan geimpfte starb am 1. V. 1916; Sektion: hochgradige Rachitis, an der Impfstelle ein kleiner, säurefeste Bakterien in Masse enthaltender Absceß; im übrigen keine Tuberkulose.

Ferner wurden am 27. X. 1916 2 Kaninchen subcutan bzw. intravenös mit Kultur geimpft. Beide wurden am 3. II. 1917 getötet; sie waren gesund.

Am 30. IX. 1916 wurde 1 Hahn mit 0,5 cg Kultur intravenös geimpft. Er wurde am 29. I. 1917 getötet und war bei der Sektion ohne pathologischen Befund.

Die Kultur wuchs sehr langsam mit stark gefalteter Haut; sie bildete wenig Säure. Atypischer humaner Stamm.

Fall 25. Am 17. IV. 1915 wurden 2 Meerschweinchen mit lupösem Gewebe aus der linken Wange geimpft. Die Meerschweinchen wurden am 23. VI. bzw. 15. IX. 1915 getötet und wiesen an der Impfstelle ein paar kleine Abscesse, vergrößerte, mit Eiter gefüllte Inguinaldrüsen und in der Milz einige vereinzelte Knoten auf. Wachstum 3. VIII. und 12. XI. 1915.



Am 27. IX. wurden 2 Kaninchen mit Kultur (1 mg intravenös und 1 cg subcutan) geimpft. Das intravenös geimpfte starb am 6. IX. 1916 an purulenter Bronchitis, war aber tuberkulosefrei. Das subcutan geimpfte wurde am 15. IX. 1916 getötet; Sektion: unbedeutende, linsengroße, alte, tuberkulöse Graupen im rechten hinteren Lungenlappen.

Ferner wurden am 7. VIII. 1916 2 Kaninchen (1 mg intravenös und 1 cg subcutan) geimpft. Beide wurden 27. I. 1917 getötet; bei der Sektion erwies sich das intravenös geimpfte als gesund, während das subcutan geimpfte an der Impfstelle ein paar haselnußgroße Abscesse, vergrößerte, mit Eiter gefüllte Inguinaldrüsen und in beiden Lungen eine bedeutende Ansammlung von älteren, verkästen, tuberkulösen Knoten zeigte; in den Nieren teils einzelne feine Graupen, teils eine größere Ansammlung von älteren verkästen Knoten; in Milz und Leber nichts Bemerkenswertes.

Die Kultur wuchs recht schnell und war schwach säurebildend. Typus humanus.

Fall 26. Am 21. IV. 1915 wurden 2 Meerschweinchen mit lupösem Gewebe (aus der rechten Seite der Nase) geimpft. Das eine Meerschweinchen wurde am 8. IX. 1915 getötet: Sektion: wickengroße Inguinaldrüsen, die etwas Eiter enthalten; im übrigen gesund. Aussaat aus den Drüsen: Wachstum 7. X. 1915.

Das andere Meerschweinchen wurde am 6. IX. 1916 getötet und war tuberkulosefrei.

Am 7. III. 1916 wurden 2 Kaninchen (1 mg intravenös und 1 cg subcutan) geimpft. Das subcutan geimpfte starb am 26. IV. 1916 an Enteritis; bei der Sektion wurde das Impfmaterial in einem kleinen Absceß in der Bauchwand wiedergefunden ohne irgendeine Reaktion im Umkreise; auch im übrigen keine Anzeichen von Tuberkulose.

Das intravenös geimpfte Kaninchen wurde am 24. I. 1917 getötet und war tuberkulosefrei.

Ferner wurden am 28. IV. 1916 2 Kaninchen intravenös und subcutan geimpft. Beide wurden am 27. I. 1917 getötet und waren gesund.

Gleichzeitig wurde am 28. IV. 1916 1 Meerschweinchen mit 0,5 cg Kultur subcutan geimpft; es wurde 27. I. 1917 getötet; Sektion: die Inguinaldrüsen etwas vergrößert und hart, enthielten aber keinen Eiter; im übrigen gesund.

Am 28. IV. 1916 wurde 1 Hahn intravenös mit 0,5 cg Kultur geimpft; er wurde am 4. II. 1917 getötet und war tuberkulosefrei.

Die Kultur wächst gut und schnell in Bouillon und bildet während ihres Wachstums recht viel Säure. In seinen Virulenzverhältnissen gegenüber Säugetieren ähnelt der Stamm am allermeisten einem Geflügelstamm; jedoch ergibt die Verimpfung an Geflügel, daß er kein solcher ist. Derselbe ist daher als atypisch-human zu bezeichnen.

Fall 27. Am 1. V. 1915 wurden 2 Meerschweinchen mit lupösem Gewebe geimpft. Das eine Meerschweinchen wurde am 8. IX. 1916 getötet; Sektion: haselnußgroße, mit Eiter gefüllte Inguinaldrüsen, einige kleine Abscesse an der Bauchwand, 3—4 Knoten in der Milz. Wachstum 20. X. 1916. — Das andere Meerschweinchen starb am 17. XI. 1916; Sektion: bedeutende Abscesse und Ulcerationen an der Bauchwand, sehr große Inguinaldrüsen; sehr bedeutende tuberkulose Prozesse in Leber, Milz und Lungen. Wachstum 21. XII. 1916.

Mit Milz und Leber wurde am 17. XI. 1916 1 Kaninchen intravenös geimpft; es wurde am 22. V. 1917 getötet; Sektion: zerstreute, grauliche, hirsekorngroße Knoten in beiden Lungen; sonst nichts Bemerkenswertes.



Die Kultur wuchs zu Anfang recht langsam, ergab jedoch später gutes Wachstum und bildete in Glycerinbouillon recht viel Säure.

Am 30. XII. 1916 wurden 2 Kaninchen (1 mg intravenös und 1 cg subcutan) geimpft. Beide wurden am 10. VII. 1917 getötet und wiesen bei der Sektion einzelne recht zerstreute, ältere, graugelbe, hirsekorngroße Knoten in den Lungen auf; an der Impfstelle und in den übrigen Organen nichts Bemerkenswertes. Typus humanus.

Fall 28. Am 12. V. 1915 wurden 2 Meerschweinchen mit lupösem Gewebe (aus der rechten Wange) geimpft. Das eine wurde am 10. IX. 1915 getötet; Sektion: haselnußgroße Inguinaldrüsen, 2 erbsengroße Abscesse an der Bauchwand; ganz kleine, zerstreute Knoten in der Milz. Aussaat aus den Inguinaldrüsen; alle Gläser unrein.

Das andere Meerschweinchen, welches am 21. VIII. getötet wurde, war durchaus gesund.

Am 11. IX. 1915 wurde 1 Kaninchen intravenös mit Milzemulsion geimpft. Es wurde am 28. VII. 1916 getötet, und die Sektion ergab ein paar einzelne alte, tuberkulöse Knoten in den hinteren Lungenlappen.

Die Untersuchung dieses Falles wurde infolge mehrerer zusammentreffender Unfälle nicht durchgeführt; die wenigen Impfungen zeigen indessen, daß nicht viele Punkte dafür sprechen könnten, daß es sich hier um einen bovinen Stamm handelt.

Fall 29. Am 17. V. 1915 wurden 2 Meerschweinchen mit lupösem Gewebe (aus dem Kinn) geimpft. Das eine Meerschweinchen starb nach einigen Tagen an einer Phlegmone. Das andere Meerschweinchen wurde am 13. VII. 1915 getötet; Sektion: wickengroße, mit Eiter gefüllte Inguinaldrüsen, zerstreute tuberkulöse Knoten in Milz, Lungen und Leber. Wachstum auf Serum und auf Kartoffeln 8. IX. 1917.

Am 17. IX. 1915 wurde 1 Kaninchen intravenös mit einer recht gut entwickelten Serumkultur geimpft. Es wurde am 3. I. 1916 getötet und wies in den hintersten Lungenlappen 3—4 erbsengroße Knoten auf.

Am 5. II. 1916 wurden 2 Kaninchen (1 mg intravenös und 1 cg subcutan) geimpft. Sie wurden beide am 5. IX. 1916 getötet; die Sektion ergab, daß das intravenös geimpfte gesund war, während in dem subcutan geimpften einzelne Knötchen in den hintersten Lappen der rechten Lunge nachgewiesen wurden.

Die Kultur wuchs gut in Bouillon, ergab sehr üppiges Wachstum und bildete recht viel Säure. Typus humanus.

Bei den Versuchen, die also 29 Fälle umfassen, wurden im ganzen 72 Meerschweinchen, 141 Kaninchen, 7 Kälber und 4 Stück Geflügel benutzt. Von 25 Fällen wurden Reinkulturen gewonnen. Betrachtet man die Virulenz der Lupusfälle gegenüber Meerschweinchen, so zeigt es sich, daß von den 72 geimpften Tieren 5 überhaupt kein Angehen aufweisen; darunter sind diejenigen, die einige Tage nach der Impfung aus anderen Ursachen starben, nicht mitgerechnet; bei 36 entstand eine kleine Ulceration oder ein Absceß an der Impfstelle und Vergrößerung und Absceßbildung in den Inguinaldrüsen, bei den allermeisten zugleich einzelne Knötchen in der Milz; die übrigen 27 starben an mehr ausgebreiteter Tuberkulose.

Das recht geringe Impfresultat bei den 36 Meerschweinchen läßt



sich in den meisten Fällen vielleicht daraus erklären, daß das originale Impfmaterial recht gering war und in der Regel sehr wenig Bacillen enthielt. Es zeigte sich denn auch, daß, wenn man ausgeriebenen Eiter oder Milzknoten von den zuerst geimpften Meerschweinchen an Meerschweinchen weiter verimpfte, man eine mehr ausgebreitete Tuberkulose erhielt; das war wenigstens in mehreren dieser Fälle zu beobachten. 3 Fälle aber (20, 24, 26) konnten, sogar mit recht bedeutenden Mengen Reinkultur, bei Meerschweinchen überhaupt keine bedeutende Tuberkulose hervorrufen; sie ergaben nur einen kleinen Absceß an der Impfstelle und ein wenig Eiter in den Inguinaldrüsen, obschon ich die Tiere ein Jahr hindurch am Leben ließ. Diese 3 Fälle haben sich also Meerschweinchen gegenüber in derselben Weise verhalten wie Geflügeltuberkulose, welche bei Meerschweinchen dasselbe Bild hervorruft. Daß es sich indessen in diesen Fällen um keine Geflügeltuberkelbacillen handelte, geht aus den Impfungen an Geflügel hervor; denn diese Tiere blieben in allen Fällen gesund.

Was die Virulenz der Lupusfälle gegenüber Kaninchen betrifft, so ergaben von 7 mit dem originalen eingesandten Material geimpften Kaninchen 4 nur einen geringen und 3 gar keinen Impferfolg.

Von denjenigen Kaninchen, die mit Originalmaterial von früher geimpften Tieren, meist Meerschweinchen, geimpft wurden, wiesen unter den intravenös geimpften 4 akute, miliare Tuberkulose (Nr. 1, 7, 16, 21), 2 etwas ältere, ausgebreitete Tuberkulose (Nr. 3, 4), 10 ältere Knoten in den hintersten Lungenlappen auf und 10 waren tuberkulosefrei; unter den subcutan geimpften wies eins akute, miliare Tuberkulose (Nr. 7) 2 ältere, ausgebreitete Tuberkulose (Nr. 16, 21), 4 nur Tuberkulose an der Impfstelle auf, und 4 waren ganz tuberkulosefrei (Nr. 3, 6, 8, 9).

Die Untersuchung der Virulenz der gewonnenen Reinkulturen gegenüber Kaninchen ergab bei subcutaner Verimpfung von 1 cg Bacillen bei 1 Kaninchen (Nr. 7) akute, miliare Tuberkulose, bei 4 (Nr. 5, 21) ältere, ausgebreitete Tuberkulose, bei 8 tuberkulöse Knoten am Rande der hintersten Lungenlappen, bei 6 Tuberkulose an der Impfstelle, bei 2 davon lag das Impfmaterial ohne nennenswerte Reaktion im Umkreis der Impfstelle eingekapselt, während sich bei 21 Kaninchen überhaupt keine Reaktion ergab. In einem Falle (Nr. 18) wurden 5 cg Bacillen verimpft, ohne bei dem Kaninchen Tuberkulose zu erzeugen.

Außer 5 Kaninchen (Nr. 1, 4, 7, 16, 21), die bei intravenöser Verimpfung von 1 mg Bacillen akute miliare Tuberkulose aufwiesen, fand sich diese Entwicklung auch bei 3 anderen Kaninchen (Nr. 8, 15, 17); bei diesen sind aber entweder größere Gaben oder andere zufälligerweise hinzugekommene Leiden als mitwirkende Ursache



für den miliaren Charakter der Tuberkulose zu betrachten. 8 wiesen ältere Tuberkulose in den hintersten Lungenlappen und 1 Kaninchen (Nr. 10) ältere, ausgebreitete Tuberkulose auf; hier war aber auch eine große Gabe Bacillen einverleibt worden; 31 Kaninchen zeigten überhaupt keine Tuberkulose. Intravenöse Verimpfung von $^1/_{100}$ mg Bacillen ergab bei 3 Kaninchen akute miliare Tuberkulose (Nr. 17, 15, 21) und bei 1 Kaninchen ältere Knoten in den hintersten Lungenlappen.

Die Virulenz der Reinkulturen gegenüber den Kälbern war in einem Falle (Nr. 7) eine sehr bedeutende; das Kalb war beim Tode in fast allen Organen von akuter miliarer Tuberkulose befallen; in 2 anderen Fällen (Nr. 1 und 21) ergab sich recht ausgebreitete Tuberkulose mit frischen Perlenknotenbelägen an Pleura costalis et pulmonalis; in den übrigen 4 Fällen dagegen nur lokale Tuberkulose an der Impfstelle.

Was die kulturellen Verhältnisse der Stämme betrifft, wurde in 21 Fällen schnelles Wachstum mit Bildung von stark gefalteten Häuten nachgewiesen; in 4 Fällen (Nr. 1, 7, 21, 24) recht langsames Wachstum, das in 2 Fällen (Nr. 7, 21) nur eine Bildung von einer recht feinen, leicht sprossigen Haut ergab; Nr. 7 wächst jetzt jedoch lebhafter als zu Anfang.

Betrachtet man das säurebildende Vermögen der Kulturen, so findet man, daß 4 Stämme (Nr. 1, 4, 7, 17) in Glycerinbouillon keine Säure zu bilden vermögen und sich somit in derselben Weise verhalten wie Rindertuberkelbacillen; von diesen 4 Stämmen sind indessen nur 2 infolge ihrer Virulenzverhältnisse als bovin zu betrachten, nämlich Nr. 1 und 7, während die übrigen in dieser Beziehung zum humanen Typus zu rechnen sind. Stark säurebildend sind die Stämme 12 und 22, die übrigen verhalten sich in derselben Weise wie Menschentuberkelbacillen und sind also auch etwas säurebildend.

Bei mehreren Lupusstämmen (Nr. 9, 10, 18, 20, 21, 24, 27, 29) wurde die Eigentümlichkeit beobachtet, daß sie während ihres ersten Wachstums auf künstlichen Nährböden — also auf geronnenem, 2 proz. glycerinhaltigem Pferdeserum — einen schwarzen Farbstoff bilden; in der Regel lag der Farbstoff teils unter der Kolonie, teils als schwarzer Ring um dieselbe herum, mitunter war die ganze Kolonie schwarz. Wurde eine solche schwarze Kolonie auf einen neuen Nährboden umgesät, so büßten die Bacillen dieses Vermögen, schwarzen Farbstoff zu bilden, ein, und die Kulturen wiesen dann die gewöhnlichen weißen, trockenen Kolonien auf.

Wenn man nun auf Grund dieser Untersuchungen die spezielle Frage beantworten will, ob der Lupus vulgaris durch Rindertuberkelbacillen verursacht wird, so zeigt es sich, daß 3 Stämme (Nr. 1, 7 und 21) die charakteristischen Eigenschaften aufweisen, die sie unter den Typus



bovinus einreihen. Nr. 7 ergibt sich allen Versuchstieren gegenüber als ein sehr virulenter Stamm, ist nicht säurebildend und wächst langsam bei charakteristischem Aussehen. Nr. 1 weist im übrigen auch alle diejenigen Eigenschaften auf, die man von einem Rindertuberkelbacillenstamm verlangt, er tötet sogar in minimalen Gaben Kaninchen unter dem Bild einer akuten miliaren Tuberkulose, wächst langsam, ist nicht säurebildend und ruft beim Kalb eine progressive Tuberkulose hervor. Nr. 21 weist Meerschweinchen und Kaninchen gegenüber namentlich bei intravenöser Injektion eine starke Virulenz auf; ferner wächst er langsam, er bildet allerdings ein wenig Säure, ergibt aber an dem Kalb eine — wenn auch langsam — fortschreitende Tuberkulose. Wir haben also im ganzen 3 Stämme, bei denen sich bestimmt nachweisen läßt, daß die Rindertuberkulose eine Rolle gespielt hat.

Von den übrigen Stämmen sind nur 9, nämlich Nr. 2, 6, 12, 15, 19, 22, 25, 27, 29 als typisch humane Stämme zu bezeichnen; vielleicht ist aber doch ihre Virulenz ein wenig geringer als es bei den gewöhnlichen humanen, aus inneren Organen gezüchteten Stämmen der Fall zu sein pflegt. Diese geringe Virulenz tritt aber bei 9 anderen von den Stämmen, nämlich Nr. 5, 9, 10, 13, 18, 20, 23, 24, 26 so stark hervor, daß sie als atypische humane Stämme zu bezeichnen sind, denn ihre kulturellen Verhältnisse deuten in allen Fällen auf die humane Form.

Die Stämme Nr. 4 und Nr. 17 verhalten sich gewissermaßen in derselben Weise, indem sie beide nicht säurebildend und gegenüber Kaninchen etwas virulent sind; sie waren beide imstande, an einem der geimpften Kaninchen akute miliare Tuberkulose hervorzurufen; dabei ist jedoch bei Nr. 17 zu bemerken, daß das Kaninchen an hochgradiger, chronischer Nephritis litt, so daß die Widerstandskraft des Tieres wohl bedeutend geschwächt war. Nr. 4 wurde an 1 Kalb verimpft, konnte hier aber nur eine lokale Tuberkulose hervorrufen. Da beide Stämme indessen schnell wachsen und bedeutende, dicke, gefaltete Häute bilden, und da die Impfungen an Kaninchen in bei weitem den meisten Versuchen die für Menschentuberkelbacillen gewöhnlichen Vorgänge aufweisen, sind diese beiden Stämme zum humanen Typus zu rechnen, gleichzeitig aber in betreff ihres säurebildenden Vermögens in Glycerinbouillon als atypisch zu bezeichnen. Im übrigen ist Fall Nr. 8 unter ungefähr demselben Gesichtspunkt zu beurteilen, indem er sich eigentlich wie ein typischer humaner Stamm verhält, der sogar ein wenig Säure bildet, aber nur bei 1 von 8 geimpten Kaninchen akute miliare Tuberkulose ergab. Wie viel Bedeutung man diesem einen Fall beimessen soll, ist schwer zu entscheiden, denn da alle kulturellen Verhältnisse auf den humanen Typus deuten, ist es glaublich, daß auch dieser Stamm zu diesen gehört. Der Fall Nr. 16 weist eine bedeutende Kaninchenvirulenz in Verbindung mit schnellem Wachstum auf künst-

lichen Nährböden und schwache säurebildende Eigenschaften in Verbindung mit sehr geringer Virulenz gegenüber Rindern auf. Die Unübereinstimmungen zwischen den verschiedenen Eigenschaften sind hier so groß, daß man den Stamm gewiß nur als atypisch bezeichnen kann, ihn aber, jedenfalls vorläufig, mit Bestimmtheit weder als human noch als bovin ansprechen kann.

Es erübrigen noch 4 Stämme, nämlich Nr. 3, 11, 14, 28, aus denen es nie gelang, Kulturen zu gewinnen. Der Umstand, daß sie eine gewisse Abneigung gegenüber Wachstum auf künstlichen Nährböden besitzen, könnte ja an und für sich dafür sprechen, daß es sich hier um Rindertuberkelbacillen handelte. Aber infolge der Kaninchenimpfungen, die mit Gewebsteilen teils von den infizierten Meerschweinchen auf Kaninchen und teils von Kaninchen auf Kaninchen angestellt wurden, findet sich ein nur sehr geringer Anhalt für eine solche Annahme, indem bei keinem von den Kaninchen eine nennenswerte Tuberkulose hervorgerufen wurde.

Unter allen 29 Fällen gibt es also in der Tat nur 3, bei denen sich auf bakteriologischem Wege mit Sicherheit feststellen läßt, daß die Infektion durch Rindertuberkelbacillen hervorgerufen ist.

Die Versuche, die Virulenz der Stämme durch Kälber- und Kaninchenpassagen zu steigern, haben bisher in den hier behandelten Untersuchungen kein Resultat ergeben. Es wird sich aber zweifelsohne lohnen, die Versuche mit einzelnen Stämmen fortzusetzen.

Literatur.

Bericht der englischen Tuberkulosekommission: Investigation of viruses obtained from cases of lupus. Part. II Appendix Volume II. — Rothe und Bierotte, Dtsch. med. Wochenschr. 1912. Veröff. d. Robert-Koch-Stiftg. 1913, Heft 8—9. — A. Stanley Griffith, The journ. of pathol. a. bacteriol. **21**, Nr. 1. 1916. — B. Lipschütz, Diese Zeitschr. **120**. 1914. — A. Eber, Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Abt. I Org.-Bd. **70**. 1913. Fibiger und Jensen, Berl. klin. Wochenschr. 1908. — Lindemann, Arb. aus dem Kais. Gesundheitsamt **45**. 1913. — Lewandowsky, Diese Zeitschr. 1909. — Kleine, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1906. — Heuser, Dtsch. med. Wochenschr. 1911. — Joseph und Trautmann, Dtsch. med. Wochenschr. 1902. — Weber und Taute, Tuberkulosearbeiten aus dem Kais. Gesundheitsamt 1905. — Kossel-Weber-Heuss, Tuberkulosearbeiten a. d. Kais. Gesundheitsamt. 1904—1905. Heft 3. — Bärmann und Halberstädter, Tuberkulosearbeiten a. d. Kais. Gesundheitsamt. 1911. — Oehlecker, Tuberkulosearbeiten a. d. Kais. Gesundheitsamt. 1907. — Engelbreth, Monatshefte f. prakt. Dermatol. 1910, Br. 4. — Neufeld-Dold-Lindemann, Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Abt. I, Orig.-Bd. **65**. 1912. — L. Rabinowitsch, Berl. klin. Wochenschr. 1906, Nr. 24. — Ders., Virchows Archiv **190** (Beiheft). — Kraus und Grosz, Wien. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 26. — Hericourt, und Richet, Compt. rend. de la soc. de biol. 1891. — Buruet, Ann. de l'inst. Pasteur. 1912. — Seeter und Bürgers, Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. I. Abt. **78**, Heft 4.



Meerschweinchen									Kanin-								
Gesamtanzahl	Subcutan geimpft mit Originalmaterial		Gestorben oder getötet	Subcut. geimpft m. Gewebe v. früher geimpften Meerschweinchen		Gestorben oder getötet	Sektion	Reinkultur gewonnen	Gesamtanzahl	Subcutan geimpft mit Originalmaterial		Subcutan oder intravenös geimpft mit Organen		Subcutan geimpft mit 1 cg Bacillen		Intravenös geimpft m. 1 mg Bacillen	
	Anz.	Dat.		Anz.	Dat.					Anz.	Dat.	Anz.	Dat.	Anz.	Dat.	Anz.	Dat.
2	1	16. 3. 14	Gest. 14. 4. 14				Etwas abgemagert. Einzelne Knötch. i. d. Milz. Tub. an der Impfstelle.	12. 5. 14	5			intrav. 1	21. 4. 14			1	30. 12. 14
	1	16. 3. 14	Getötet 20. 4. 14				Abgemag. Tub. Absceß an d. Impfst. Hanfsamengroße Knoten i. d. Milz.	22. 5. 14								1	30. 12. 14
2	1	4. 11. 14	Gest. 28. 12. 14				Ulceration an der Impfstelle. Tub. Inguinaldr. Zahlreiche gelbgrüne Prozesse i. Leb. u. Milz.	16. 1. 15	5							1	20. 2. 15
	1	4. 11. 14	15. 5. 15				Teilw. geheilte Prozesse a. d. Impfstelle. Eitererfüllte Inguinaldr. Tub. in Lungen, Leb. u. Milz.	3. 6. 15								1	20. 2. 15
														2	22. 2. 15		
												intrav. 1	29. 12. 14				
4	1	5. 11. 14	Getötet 19. 2. 15				Futterstand gut. Wiken- bis haselnußgroße Inguinaldr. Ein paar Knötchen in der Milz.		2								
	1	5. 11. 14	Getötet 30. 3. 15														
				1	30. 3. 15	Getötet 6. 8. 15	Große Abscesse a. Bauch u. in der Inguinaldr. Feine Graupen in Milz, Leber und Lungen.	•				subc. 1	30. 3. 15				
				1	30. 3. 15	Getötet 1. 10. 15	Erbsgroße Abscesse an Bauch- u. Brustwand. Enorme zusammenfließ. Nekrosen i. Milz u. Leber. Knoten i. Lung.					intrav. 1	30. 3. 15				
5									9			intrav. 1	28. 8. 15				
	1	13. 11. 14	Getötet 19. 12. 15				Zahlr., teilw. geheilte Ulcerationen a. d. Impfstelle, Eiter in Inguinaldr. 3—4 stecknadelkopfgroße Graupen in der Milz.	17. 1. 16									
	1	13. 11. 14	Getötet 7. 4. 15					13. 1. 15				subc. 1	28. 8. 15				
				1	7. 4. 15	3. 5. 15	(Herzruptur.)									2	28. 9. 15
				1	7. 4. 15	28. 8. 15	Tub. an Impfstelle u. in Inguina dr. Zahlreiche gelbe Nekrosen i. Leber, Milz und Lungen.	30. 9. 15									
														1	28. 9. 15		
														1	19. 2. 16	1	19. 2. 16
														1	13. 11. 16	1	13. 11. 16
				Geimpft v. Kalb 1	4. 10. 16	Gest. 28. 12. 16	Tub. an d. Impfstelle; zusammenfließ. Knoten in Leber u. Milz. Zahlr. Knoten in d. Lungen. Tub. Pleuritis.					Geimpft von Kalb 1	4. 10. 16				



chen					Kälber					Geflügel				Kultur				
Intravenös geimpft m. $^{1}/_{100}$ mg Bacillen		Gestorben	Getötet	Sektion	Subcutan geimpft mit 5 cg Bacillen		Gestorben	Getötet	Sektion	Intravenös geimpft m. 0,5 cg Bacillen		Gestorben	Sektion	Säurebildend	Wachstum auf Asparagin	Langsames Wachstum	Schnelles Wachstum	Typus
Anz.	Dat.				Anz.	Dat.				Anz.	Dat.							
   1 1	 20.1.15 20.1.15	2.6.14 15.1.15 18.1.15 5.3.15 13.3.15		Akute miliäre Tuberkulose.	1	28.7.15		19.4.16	Fest. fibrös. Knot. a. d. Impfst. (Hals). Stecknadelkopfgr. tub. Graup. i. d. Bronchial-Mediastinaldr. Ausgepr. frische tub. Beläge a. d. Pleura cost. et pulmon. In d. link. Bugdrüse ein ält. verkäst. Knot.					÷	+	„		bovinus
		28.5.15	 21.11.15 1.10.15 11.5.15	Zahlr. zusammenfließ. Knoten in den hintersten Lungenlappen. Einzelne Knoten in Leber u. Milz (Rachitis). Sehr fett. In d. hintersten Lungenspitz. einzelne alte feste tub. Knoten. Kleine Ulceration an d. Impfst. Sonst gesund. Gesund.	1	9.7.15		10.2.16	An d. Impfstelle ein knapp haselnußgr. verkalkter Knoten, in fibröses Bindegewebe eingebett. Die Bugdrüsen makro- u. mikroskop. intakt. Im übrigen tuberkulosefrei.					+	+		„	humanus
		 1.7.15	18.12.15	Gesund. Einz. zerstreute, knapp. wickengroße Knoten i. Lungen und Milz.														
		17.11.15 29.2.16 26.10.15	 30.10.17 20.5.16 2.5.16 25.5.17 25.5.17 25.5.17	Recht zahlreiche Knötchen in d. Lungen, vereinzelt in den Nieren. Einzelne alte gelbgraue Knoten in den hintersten Lungenlappen. Miliäre Knoten in beiden Lungen. Etwas Milzgeschwulst. Ganz einzelne alte feste Knoten in den hintersten Lungenlappen. Nichts an der Impfst. 3 wickengroße gelbe tub. Knoten in jeder Lunge. Nichts an der Impfstelle. Einzelne alte tub. Knoten in den hintersten Lungenlappen.	1	9.4.16		3.16.16	Knapp haselnußgr. fibröser Knoten m. einzelnen Eiterherden an der Impfstelle. Alter Knoten in der Muskulatur. Bugdrüsen gesund. Im übrig. an anderen Stellen keine Tuberkulose.					÷	+		„	atypisch-huma

Meerschweinchen									Kaninchen								
Gesamtanzahl	Subcutan geimpft mit Originalmaterial Anz.	Dat.	Gestorben oder getötet	Subcut. geimpft m. Gewebe v. früher geimpften Meerschweinchen Anz.	Dat.	Gestorben oder getötet	Sektion	Reinkultur gewonnen	Gesamtanzahl	Subcutan geimpft mit Originalmaterial Anz.	Dat.	Subcutan oder intravenös geimpft mit Organen Anz.	Dat.	Subcutan geimpft mit 1 cg Bacillen Anz.	Dat.	Intravenös geimpft m. 1 mg Bacillen Anz.	Dat.
2	1	16. 11. 14				22. 11. 14	(Phlegmone.)		5	1	16. 11. 14						
	1	16. 11. 14				Getötet 19. 2. 15	Fast geheilte Ulc. an der Impfst. Eitergefüllte Inguinaldr. Sonst ges.	27. 3. 15						1	11. 5. 15	3	11. 5. 15
4	1	17. 11. 14				Getötet 20. 2. 15	Absc. an Impfstelle u. in Inguinaldr. Zahlreiche Knoten in der Milz.	14. 3. 15	7			intrav. 1	8. 4. 15				
	1	17. 11. 14				8. 4. 25	Absc. an Impfstelle u. in Inguinaldr. Zahlreiche Knötchen in der Milz.	2. 5. 15						1	2. 5. 15		
				1	8. 4. 15	25. 8. 15	Abgemagert. Große Ulc. an Impfst. Gelbe Nekrosen in Leber u. Milz. Lungentuberkulose.							1	18. 8. 26	1 1	2. 5. 15 18. 4. 16
				1	8. 4. 15	Getötet 1. 10. 19	Linsengroße Knoten an der Impfst. Zerstreute Knoten in der Milz.	26. 10. 15				subc. 1 intrav. 1	14. 2. 16 14. 2. 16				
2	1	19. 11. 14	Gest. 8. 2. 15				Haselnußgr. Abscesse an der Impfstelle u. in Inguinaldrüsen. Gelbgrüne Nekrosen in Leber und Milz. Viele Knoten in den Lungen.	22. 5. 15	6			intrav. 1	3. 2. 15				
	1	19. 11. 14	Gest. 2. 3. 15											1	21. 2. 16	1	21. 2. 16
												intrav. 1 intrav. 1	20. 6. 16 20. 6. 16				
3	1	5. 1. 15	Getötet 25. 2. 15				Tub. in Inguinaldrüsen und Milz.	10. 4. 15	8	1	5. 1. 15						
	1	5. 1. 15	Getötet 13. 8. 15				Bedeutend vergröß., mit Eiter gefüllte Inguinaldrüsen. Zahlr. Knoten in Lungen, Leb. u. Milz.									1¹)	4. 5. 15
				1	29. 9. 15	3. 1. 16	Ulceration an der Impfstelle. Tub. Inguinaldrüsen. Knötchen in der Milz.	3. 3. 16				intrav. 1	25. 5. 15	1	19. 2. 16	1	19. 2. 16
												subc. 1	29. 9. 15	1	14. 3. 16	1	14. 2. 16
4	1	4. 2. 15				Gest. 18. 8. 15	(Metritis.) Keine Tub.		4			subc. 1	14. 4. 15				
	1	4. 2. 15				14. 4. 15	Absceß an der Impfstelle. Tub. in den Inguinaldr. 3—4 Knoten in d. Milz.	1. 5. 15								1 1	12. 6. 15 30. 5. 15
				2	14. 5. 15	11. 5. 15	Abscesse an d. Impfstelle. Tub. in den Inguinaldr.	6. 6. 15						1	30. 5. 15		



chen					Kälber					Geflügel				Kultur				
Intravenös geimpft m. $^1/_{100}$ mg Bacillen Anz.	Dat.	Gestorben	Getötet	Sektion	Subcutan geimpft mit 5 cg Bacillen Anz.	Dat.	Gestorben	Getötet	Sektion	Intravenös geimpft m. 0,5 cg Bacillen Anz.	Dat.	Gestorben	Sektion	Säurebildend	Wachstum auf Asparagin	Langsames Wachstum	Schnelles Wachstum	Typu
			15. 5. 15 15. 11. 15 11. 2. 16	Keine Tuberkulose.										+	+		„	huma nus
		6. 8. 15	15. 12. 15 31. 10. 15 24. 1. 17 24. 1. 17 24. 1. 17 24. 1. 17	Recht viel Knötchen am Rande der hintersten Lungenlappen. Vereinzelter verkäster Knoten im hintersten Lungenlappen. Pneumonie (keine Tub.). Keine Tuberkulose.	1	6. 7. 15		10. 2. 16	An d. Impfstelle 2 eigroße mit gelbem dicken Eiter gefüllte Abscesse. Linke Bugdrüse makro- sowie mikroskopisch intakt. Im übrigen keine Tuberkulose. Wachstum in Kultur 17. 3. 16.					+	+		„	huma nus
1	30. 6. 15	27. 4. 15 24. 7. 15 2. 4. 16 29. 8. 16 24. 7. 16 16. 9. 16		Akute miliäre Tuberkulose. Teils ältere, teils frische miliäre Knoten in den Lungen u. Nieren. Tub. an der Impfstelle. Akute miliäre Tuberkulose.	1	19. 4. 16	sterbend 20. 6. 16		Beide Lungen mit enormen Massen von miliären Knoten übersät. Zahlreiche miliäre Knoten in beiden Nieren u. in d. Leber. Beginnende verkäste Prozesse in den Bronchial-Mediastinaldrüsen, Portal-Renaldrüs. sowie in d. link. Kniebeugedrüse. An d. Impfst. ein kinderkopfgr. verkäst. Knot., etw. fluktuierend u. etwas Eiter enthalt.; die linke Bugdr. wie eine Faust. Tub. in den retrophor. u. submax. Drüsen.					:	+	„		bovi nus
		25. 5. 15	29. 9. 15 7. 1. 16 28. 11. 16 4. 1. 16 29. 11. 16	Einzelne Knoten in den hintersten Lungenlappen; ein paar sehr kleine Knoten in den Nieren und der Milz. Akute miliäre Tuberkulose. Einzelne alte tub. Knoten in den Lungen. Gesund.										+			„	huma nus
		29. 6. 15	3. 12. 15 24. 1. 17 24. 1. 17	Gesund. (Katarrh, Pneumonie.) Keine Tub. Ganz vereinzelte Knötchen in den hintersten Lungenlappen. Gesund.										+			„	hum nus

[1]) Große Dosis von Bakterien.

	Meerschweinchen										Kanin-								
	Gesamtanzahl	Subcutan geimpft mit Originalmaterial Anz.	Subcutan geimpft mit Originalmaterial Dat.	Gestorben oder getötet	Subcut. geimpft m. Gewebe v. früher geimpften Meerschweinchen Anz.	Subcut. geimpft m. Gewebe v. früher geimpften Meerschweinchen Dat.	Gestorben oder getötet	Sektion	Reinkultur gewonnen	Gesamtanzahl	Subcutan geimpft mit Originalmaterial Anz.	Subcutan geimpft mit Originalmaterial Dat.	Subcutan oder intravenös geimpft mit Organen Anz.	Subcutan oder intravenös geimpft mit Organen Dat.	Subcutan geimpft mit 1 cg Bacillen Anz.	Subcutan geimpft mit 1 cg Bacillen Dat.	Intravenös geimpft m. 1 mg Bacillen Anz.	Intravenös geimpft m. 1 mg Bacillen Dat.
		1	8. 2. 15	14. 4. 15				Wickengroße Abscesse an der Impfstelle und in den Inguinaldrüsen.	30. 4. 15		1	8. 2. 15					1[1])	25. 5. 15
)	4	1	8. 2. 15	5. 9. 15				Gesund.		4								
															1	25. 6. 15	1	25. 6. 15
		1	12. 2. 15	Gest. 23. 4. 15				Abgemagert, erbsgroße Inguinaldr. Unbedeutende Eiterherde in d. Drüsen. Knot. i. d. Milz.					intrav. 2	31. 5. 16				
													intrav 2	14. 8. 15				
l	8	1	12. 2. 15	Getötet 14. 8. 15				Unbedeutende Eiterherde in den Inguinaldrüs. FeineGraupen i.d.Milz.		4								
					1	16. 8. 15	Get. 31. 5. 16	Harte vergröß. Inguinaldrüsen; zerstreute tub. Drüsen in der Milz, einzelne in den Lungen.										
		1	18. 2. 15	Getötet 11. 8. 15				Erbsgroße, mit Eiter gefüllte Inguinaldrüs. Kleine Abscesse an d. Bauchwand. Einzelne Knötchen in der Milz.	14. 6. 15						1	27. 9. 15	1	27. 9. 15
															1	28. 9. 15	1	28. 9. 15
2	4	1	18. 2. 15	Getötet 6. 8. 15					10. 10. 15	4								
		1	27. 9. 15	5. 9. 16				Kleiner Absceß an der Impfstelle. Ein wenig Eiter in d. Inguinaldr.										
		1	16. 2. 15	Gest. 19. 3. 15				(Pneumonie.) Tub. an der Impfstelle.									1	13. 8. 15
		1	16. 2. 15	11. 5. 15				Erbsgroße Inguinaldrüs. Ulceration an d. Impfstelle. Tub. gelbe Knoten in Leber und Milz.	17. 7. 15						1[2])	2. 2. 16		
																	1[2])	2. 2. 16
3	8									5					1[2])	2. 2. 16		
					1	11. 5. 15	Gest. 1. 10. 15	Große, mit Eiter gefüllte Inguinaldr. Gelbe Nekrosen. Partien in Milz u. Leber. Tub. in den Lungen.	9. 11. 15								1[2])	2. 2. 16
													intrav. 1	27. 4. 15				
		1	20. 2. 15	24. 4. 15				Bedeut. vergröß. mit Eiter gefüllte Inguinaldr.; Ulceration an d. Impfstelle. Große zusammenfließ. nekrot. Partien in Lungen und Milz. Knot. in d. Lung.					subc. 1	27. 4. 15				
		1	20. 2. 15	26. 4. 15														
4	8									4								
					1	27. 4. 15	25. 6. 15	Große mit Eiter gefüllte Inguinaldr.; zahlreiche gelbe Nekrosen in Milz und Leber. Knoten in den Lungen.					intrav. 1	25. 6. 15				
													subc. 1	25. 6. 15				

chen					Kälber					Geflügel				Kultur				
Intravenös geimpft m. 1/100 mg Bacillen		Gestorben	Getötet	Sektion	Subcutan geimpft mit 5 cg Bacillen		Gestorben	Getötet	Sektion	Intravenös geimpft m. 0,5 cg Bacillen		Gestorben	Sektion	Säurebildend	Wachstum auf Asparagin	Langsames Wachstum	Schnelles Wachstum	Typu
Anz.	Dat.				Anz.	Dat.				Anz.	Dat.							
			22. 12. 15	Gesund.										+			„	huma nus
		12. 6. 15		Zahlreiche tub. Graupen in den Lungen, vereinzelte in der Leber, unbedeutende Milzgeschwulst.														
			29. 4. 16	Gesund.														
			3. 12. 16															
			24. 1. 17	Gesund.														
			24. 1. 17	Gesund.														
			5. 9. 16	Gesund.										+			„	huma nus
			5. 9. 16	Gesund.														
			1. 3. 16	Ältere tub. Knoten in beid. Lungen zerstreut.														
			24. 1. 17	Das Impfmaterial eingekapselt.														
			24. 1. 17	Gesund.														
			24. 1. 17	Das Impfmaterial eingekapselt.														
			24. 1. 17	Gesund.														
		3. 8. 15		(Chronische Nephritis.) Keine Tuberkulose.														
			13. 8. 16	An d. Impfstelle ein erbsgroßer alter fibröser Knoten. Sonst keine Symptome von Tub.														
		16. 3. 16		Bronchitis u. Absceß in der link. Lunge. Keine Tuberkulose.														
			17. 3. 16	Alter fibröser Knoten an der Impfstelle.														

[1]) 5 mg.
[2]) Wachstum 17. 7. 15.
[3]) Wachstum 19. 11. 15.

Meerschweinchen									Kanin-									
Gesamtanzahl	Subcutan geimpft mit Originalmaterial Anz.	Subcutan geimpft mit Originalmaterial Dat.	Gestorben oder getötet	Subcut. geimpft m. Gewebe v. früher geimpften Meerschweinchen Anz.	Subcut. geimpft m. Gewebe v. früher geimpften Meerschweinchen Dat.	Gestorben oder getötet	Sektion	Reinkultur gewonnen	Gesamtanzahl	Subcutan geimpft mit Originalmaterial Anz.	Subcutan geimpft mit Originalmaterial Dat.	Subcutan oder intravenös geimpft mit Organen Anz.	Subcutan oder intravenös geimpft mit Organen Dat.	Subcutan geimpft mit 1 cg Bacillen Anz.	Subcutan geimpft mit 1 cg Bacillen Dat.	Intravenös geimpft m. 1 mg Bacillen Anz.	Intravenös geimpft m. 1 mg Bacillen Dat.
2	1	2.8.15					Große mit Eiter gefüllte Inguinaldr.; kleine Ulceration an d. Impfst.	17.7.15	7							1	28.8.15
	1	2.8.15					Große Inguinaldrüs. mit eingetrocknetem Eiter. Ausgebreit. Tub. in Leber, Milz und Lungen.					1	28.9.15				
														1	28.9.15		
												subc. 2	30.10.15				
												1	30.10.15				
														1	30.10.15		
2	1 1	7.8.15 7.8.15	26.5.15 Gest. 17.6.15				Eiter in d. Inguinaldr. Ulceration an d. Impfstelle. Zahlr. Knoten in der Milz. Nekrosen in der Leber. Knoten in den Lungen.	8.7.15 ca. 1.8.15	6			intrav. 1 subc. 1	17.6.15 17.6.15				
																1 1	23.7.15 29.9.15
														1	29.9.15		
1	1	15.8.15	Getötet 26.5.15				Ulceration an der Impfstelle. Tub. in den Inguinaldr. Nekrot. Partien in Leber u. Milz. Tub. in den Lungen.	26.6.15	5	1	15.8.15						
														1	29.9.15		
																1 1	29.9.15 2.10.15
														1[1])	3.11.15		
1	1	19.8.15	6.8.15				Erbsgroße Eiterablagerung in der linken Inguinaldrüse.	20.9.15	5	1	19.8.15	1 1[2])	8.11.15 2.5.16	1 1[2])	3.11.15 5.2.16		
1	1	26.8.15	Gest. 15.5.15				Nichts an der Impfstelle. Linsengroße Knoten in Milz und Leber.	28.5.15	3	1	26.8.15			1	30.8.15		
																1	30.8.15



[...]hen					Kälber					Geflügel				Kultur				
[...]venös geimpft m. / Intravenös geimpft m. 1/100 mg Bacillen		Gestorben	Getötet	Sektion	Subcutan geimpft mit 5 cg Bacillen		Gestorben	Getötet	Sektion	Intravenös geimpft m. 0,5 cg Bacillen		Gestorben	Sektion	Säurebildend	Wachstum auf Asparagin	Langsames Wachstum	Schnelles Wachstum	Typu[s]
Anz.	Dst.				Anz.	Dat.				Anz.	Dat.							
			27. 5. 16	Einzelne alte verkäste Knoten in d. Lungen.										+	+		,,	huma-nus
		16. 2. 16		Großer Absceß in der link. Lunge. Keine Tub.														
		30. 10. 15		Zahlreiche miliäre Knoten in beiden Lungen. (Enorme Lebercoccidiose.)														
			3. 4. 16	Kleiner eingetrockneter Absceß an der Impfstelle. Sonst keine Tub.														
			9. 5. 16	Einzelne Knoten in der Lunge, der Milz u. der link. Niere.														
			9. 5. 16	Keine Tuberkulose.														
		23. 10. 15		Akute miliäre Tub.	1	25. 8. 15	9. 3. 16		Ein paar walnußgroße tub. Abscesse an der Impfstelle. Sonst keine Tub., sogar nicht in entsprechend. Lymphdrüsen.					+			,,	aty-pisc[h] (bovin.)
			28. 2. 15	Ausgebreitete Lungentuberkulose.														
1	29. 9. 15	22. 8. 15 27. 10. u 1. 11. 15		Akute miliäre Tub.														
			5. 9. 16	Erbsgroße Sammlung. Knötchen im hintersten Lappen d. rechten Lunge. Ulceration an der Impfstelle.														
			16. 9. 15	Ein paar vereinzelte wickengroße Knoten in den hintersten Lungenlappen.										:				hum[a]-nus (atypisch)
			16. 2. 15 26. 10. 16	Keine Tuberkulose.														
		24. 10. 15		Zahlreiche feine miliäre Knoten in beiden Lungen. Hochgradige chron. Nephritis.														
			27. 5. 16	Kleine Ulceration an d. Impfstelle. Ein paar Knötchen in der linken Niere.														
			7. 9. 15 10. 3. 16 5. 9. 16	Gesund.										+			,,	hum[a]-nu[s]
			8. 11. 15	Knötchen in den hintersten Lungenlappen.										+			,,	hum[a]-nu[s]
			10. 7. 17	Kleiner Knoten in der Milz.														
			16. 7. 17	Keine Tuberkulose.														

[1]) 3 cg.
[2]) 5 cg.
[3]) 10 mg.

	Meerschweinchen									Kanin-									
	Gesamtanzahl	Subcutan geimpft mit Originalmaterial Anz.	Subcutan geimpft mit Originalmaterial Dat.	Gestorben oder getötet	Subcut. geimpft m. Gewebe v. früher geimpften Meerschweinchen Anz.	Subcut. geimpft m. Gewebe v. früher geimpften Meerschweinchen Dat.	Gestorben oder getötet	Sektion	Reinkultur gewonnen	Gesamtanzahl	Subcutan geimpft mit Originalmaterial Anz.	Subcutan geimpft mit Originalmaterial Dat.	Subcutan oder intravenös geimpft mit Organen Anz.	Subcutan oder intravenös geimpft mit Organen Dat	Subcutan geimpft mit 1 cg Bacillen Anz.	Subcutan geimpft mit 1 cg Bacillen Dat.	Intravenös geimpft m. 1 mg Bacillen Anz.	Intravenös geimpft m. 1 mg Bacillen Dat.
0	2	1 1	26.3.15 26.3.15	Get. 14.8.15 20.10.16				Kleiner Absceß an der Impfstelle, ein wenig Eiter in den Inguinaldrüs. Im übrig. nichts Bemerkenswertes.	3.10.15 22.11.15	6			intrav. 2	14.8.15	1 1	14.11.15 24.11.16	1 1	14.11.16 24.11.16
1	3	1 1	7.4.15 7.4.15	14.4.15 Getötet 19.8.15	1	19.8.15	5.5.16	(Peritonitis.) Wickengroße Inguinaldrüs.; zahlreiche gelbe Knoten in Milz, Leber und Lungen. Ulceration an der Impfstelle; bedeutende Tuberkulose in Lungen, Leber und Milz.	21.10.15 28.7.16	6			intrav. 1 subc. 1	28.12.15 28.12.15	1	12.11.15	1	12.11.15
2	2	1 1	14.4.15 14.4.15	19.4.15 Getötet 21.8.15				(Phlegmone.) Tub. in den Inguinaldr.; bedeut. tub. Prozesse in Leber u. Milz; zahlreiche Knoten in den Lungenlappen.	14.9.15	6			intrav. 2	21.8.15	1 1	7.2.16 21.2.16	1 1	7.2.16 21.2.16
3	8	1 1	14.4.15 14.4.15	Gest. 28.5.15 Getötet 21.8.15	1[1])	23.9.15	Gest. 27.1.16	Rechte Inguinaldr. ein wenig geschwollen mit ein wenig Eiter. Inguinaldrüs. ein wenig vergrößert, ganz wenig Eiter enthaltend. Erbsgroßer Absceß an d. Impfstelle, recht große mit Eiter gefüllte Inguinaldrüsen.	16.7.15 19.9.15	6					1 1	23.9.15 27.5.16	1 1 2[2])	23.9.16 27.5.16 2.5.16



[Kanin]chen					Kälber					Geflügel				Kultur				
Intravenös geimpft m. 1/100 mg Bacillen		Gestorben	Getötet	Sektion	Subcutan geimpft mit 5 cg Bacillen		Gestorben	Getötet	Sektion	Intravenös geimpft m. 0,5 cg Bacillen		Gestorben	Sektion	Säurebildend	Wachstum auf Asparagin	Langsames Wachstum	Schnelles Wachstum	Typus
Anz.	Dat.				Anz.	Dat.				Anz.	Dat.							
		22.11.15 6.11.17		Recht zahlr. hirsenkorngroße Knoten in den hintersten Lungenlappen bei dem am 6.11.17 gestorb.; das andere tuberkulosefrei.						1	29.11.16	25.5.17	gesund	+			„	humanus (atypisch)
			23.11.16	Beide gesund.														
			30.10.17 30.10.17	Einzelne zerstreute gelbgraue Knoten in den Lungen.														
		26.12.15		Akute miliäre Tub.	1	9.10.16		8.8.17	Ein paar walnußgroße alte verkäste und verkalkte Knoten in der Muskulatur u. Fascie der Impfstelle; zahlr. alte Knoten in Bronchial- u. Mediastinaldrüsen, sowie in Portaldrüsen. Frischer tub. Belag am Peritoneum mit einzelnen Perlenknoten am Diaphragma und an der Oberfläche der Leber. Nichts im Organparenchym.					+³)	+	„		bovinus
			10.7.17	Abgemagert, drei große Knoten in beiden Lungen, tub. Pleuritis mit Belag an der Pleura. Knot. in Milz u. Nieren.														
		5.1.15		Akute miliäre Tuberkulose.														
			13.2.17	Ulceration an der Impfstelle, m. Eiter gefüllte Inguinaldrüs. Einzelne Knoten in Lungen, Leber und Milz.														
2	29.9.16		24.10. u. 3.11.16	Akute miliäre Tuberkulose.														
			3.5.16	Einzelne zerstreute hirsekorngroße Knoten in den hintersten Lungenlappen.										+			„	humanus
			28.11.16	Gesund.														
			28.11.16	Erbsgroße Ansammlung von Knötchen in beiden hintersten Lungenlappen.														
		1.4.16		(Enteritis.) Keine Tub.														
		16.7.16		Einzelne alte tuberkul. Knoten in den Lungenlappen.														
		8.12.15		(Pneumonie.) Keine Tuberkulose.						1	18.7.16	23.7.16	÷	+			„	humanus (atypisch
			9.1.17 9.7.17 27.1.17	Keine Tuberkulose.														

¹) 0,5 cg Bacillen.
²) 5 mg Bacillen.
³) In geringem Grade.

Meerschweinchen									Kanin-								
Gesamtanzahl	Subcutan geimpft mit Originalmaterial		Gestorben oder getötet	Subcut. geimpft m. Gewebe v. früher geimpften Meerschweinchen		Gestorben oder getötet	Sektion	Reinkultur gewonnen	Gesamtanzahl	Subcutan geimpft mit Originalmaterial		Subcutan oder intravenös geimpft mit Organen		Subcutan geimpft mit 1 cg Bacillen		intravenös geimpft m. 1 mg Bacillen	
	Anz.	Dat.		Anz.	Dat.					Anz.	Dat.	Anz.	Dat.	Anz.	Dat.	Anz.	Dat.
2	1 1	17.4.15 17.4.15	Gest. 15.5.15 Getötet 8.9.15				Keine Tuberkulose. Kleiner Absceß an d. linken Bauchwand, kleine Eiterablagerung in der linken Inguinaldrüse.	17.4.15	4					1 1	9.2.16 27.10.16	1 1	9.2.16 27.10.16
2	1 1	17.4.15 17.4.15	Getötet 23.6.15 15.9.15				Kleine Abscesse an d. Impfstelle. Eiter in den Inguinaldrüs., einzelne Knoten in der Milz.	3.8.15 12.11.15	4					1 1	27.7.15 7.8.16	1 1	27.9.15 7.8.16
3	1 1	21.4.15 21.4.15	Getötet 8.7.15 Getötet 6.9.16	1[1])	28.4.16	27.1.17	Wickengr. Inguinaldrüs. mit ein wenig Eiter. Keine Tuberkulose. Proliferier. Inguinaldrüs. Kein Eiter.	7.10.15	4					1 1	7.3.16 28.4.16	1 1	7.3.16 28.4.16
2	1 1	1.5.15 1.5.15	Getötet 8.9.15 17.11.16				Haselnußgr. Inguinaldr. mit eingetrocknetem Eiter, 3—4 Knoten in der Milz. Abscesse an der Bauchwand, große Inguinaldrüs.; bedeut. Tub. in Lungen, Leber u. Milz.	20.10.16 21.12.16	3			intrav. 1	17.11.16	1	30.12.16	1	30.12.16
2	1 1	12.5.15 12.5.15	Getötet 10.9.15 21.8.16				Haselnußgr. Inguinaldr.; zwei erbsgr. Abscesse an d. Bauchwand. Knoten in der Milz. Keine Tuberkulose.		1			intrav. 1	11.9.15				
2						21.5.15	(Phlegmone.) Wickengroße, mit Eiter gefüllte Inguinaldrüs.; zerstreute tub. Knoten. Tub. Knoten in Milz, Lungen u. Leber.	8.9.15	3					1	5.2.16	1[2]) 1	17.9.15 5.2.16



chen					Kälber					Geflügel				Kultur				
Intravenös geimpft m. $^{1}/_{100}$ mg Bacillen		Gestorben	Getötet	Sektion	Subcutan geimpft mit 5 cg Bacillen		Gestorben	Getötet	Sektion	Intravenös geimpft m. 0,5 cg Bacillen		Gestorben	Sektion	Säurebildend	Wachstum auf Asparagin	Langsames Wachstum	Schnelles Wachstum	Typ
Anz.	Dat.				Anz.	Dat.				Anz.	Dat.							
		1. 5. 16	 24. 1. 17 3. 2. 17	Rachitis. An der Impfstelle eine kleine Masse von säurefesten Bakterien enthalt. Absceß. } Keine Tuberkulose.						1	30. 9. 16	24. 1. 17	gesund	+			„	hun nu (at pis
		6. 9. 16	15. 9. 16 27. 1. 17 27. 1. 17	Unbedeutende Knoten in den hintersten Lungenlappen. (Bronchitis.) Keine Tub. Haselnußgr. Abscesse an der Impfstelle, Eiter in den Inguinaldr.; Knot. in Lungen und Nieren. Keine Tuberkulose.										+			„	hur nu
			26. 4. 16 24. 1. 17 27. 1. 17	} Keine Tuberkulose.						1	28. 4. 16	4. 2. 17	gesund	+			„	hur nu (at pis
			22. 5. 17 10. 7. 17	Zerstreute, hirsekorngroße Knoten in beiden Lungen. Einzelne zerstreute ältere Knoten in beiden Lungen. Nichts an der Impfstelle.														hur nu
			28. 7. 16	Einzelne alte Knoten in den hintersten Lungenlappen.														
			3. 1. 16 5. 9. 16 5. 9. 16	3—4 erbsgroße Knoten in den hintersten Lungenlappen. Einzelne tub. Knoten am hintersten Rand der Lungenlappen. Keine Tuberkulose.										+			„	hur nu

1) 0,5 cg Bacillen.
2) ca. 10 mg Bacillen.

Studien über die Morphologie der Spirochaeta pallida nach Beobachtungen im Dunkelfeld.

Von

Dr. **Antoni** (Hamburg).

Mit 3 Textabbildungen.

Bei den Errungenschaften in der Erkennung der Syphilis und ihrer Bekämpfung, dem serodiagnostischen Rüstzeug und den verfeinerten diagnostischen Methoden hinsichtlich Frühdiagnose und Abortivkur mutet uns seltsam an, daß in der Kenntnis des Erregers und seiner Formänderungen kein wesentlicher Fortschritt gemacht ist.

Das kritische Referat Lewins (Neuere Forschungsergebnisse über Darstellungsmethoden, Kultur und Morphologie der Spirochaeta pallida, Dermatologische Wochenschr. 1916 Nr. 49 u. 50) beleuchtet an Hand der sehr umfangreichen Literatur die bestehenden Meinungsverschiedenheiten der einzelnen Forscher. Die Frage, ob die Spirochaeta pallida den Protozoen oder den pflanzlichen Gebilden zuzurechnen ist, harrt noch der Klärung.

Die Reinkultur, die vereinzelt gelungen ist, ich erwähne Sowade und Noguchi, hat uns keine wesentlichen Fortschritte gebracht und hat einstweilen kein praktisches Interesse.

Meirowsky, dem Kulturmaterial von Sowade zur Verfügung stand, ist in seinen Studien über die Fortpflanzung von Bakterien, Spirillen und Spirochäten zu dem Ergebnis gekommen, daß die Spirochaeta pallida, wenn sie anfängt sich zu vermehren, seitliche und endständige Sprossungen aussendet, daß aus Knospen neue Spirochäten werden, und infolgedessen die Spir. pallida zu den pflanzlichen Gebilden zu rechnen ist.

Auf der Naturforscherversammlung in Wien — 1913 — haben die Befunde von Mc. Donagh und Meirowsky entschieden Ablehnung gefunden.

In der Arbeit der japanischen Ärzte Inada, Ido, Hoki, Kaneko und Ito über die Ätiologie, den Infektionsmodus und die spezifische Therapie der Weilschen Krankheit (Journal of experimental Medicin, 1. III. 1916 Bd. 23 Nr. 3) ist von Knospen, Verzweigungen und Dolden die Rede, und zeichnerische Darstellungen bestätigen voll und ganz die Meirowskyschen Befunde. dessen Vaterschaft die Japaner zwar nicht



erwähnen, dessen Nomenklatur sie sich aber bedienen. Noguchi hat in seinen Kulturen runde lichtbrechende Körperchen gefunden, die dem Periblast der Spirochaeta angelagert sind und glaubt, daß sie eine der Phasen im Lebenszyklus der Spirochaeta pallida darstellen.

Jahrelange Beobachtungen an Syphilisspirochäten im Dunkelfeld, entnommen aus allen Erscheinungen primärer, sekundärer und tertiärer Lues zwingen mich dazu, für die Meirowskyschen Theorien eine Lanze zu brechen und seine Befunde zu bestätigen.

Das ketzerische Festhalten an der Pallidaform mit ihren regelmäßigen steilen 13—20 Windungen muß jetzt fallen, und allen aufmerksamen Spirochätenbeobachtern muß schon lange bekannt sein, daß es Formen gibt, die von der anerkannten weit abweichen.

Zweck dieser Arbeit ist, Formänderungen der Gewebsspirochäten wiederzugeben und über Dunkelfeldbeobachtungen an 4—6 Wochen lebend erhaltenen Spirochäten zu berichten.

Nach mehrjährigen Versuchen gelang es mir, die Syphilisspirochäten über 4—6 Wochen lebend im Dunkelfeld zu beobachten. Reizserumpräparate von syphilitischen Krankheitsprodukten wurden umfettet und dann zugekittet. Auf diese Weise hielten sich die Spirochäten längere Zeit hindurch lebend, vielleicht weil man einen fast anaeroben Zustand erzielt hat. Die aus Primäraffekten gewonnenen Spirochaetae pallidae starben meistens schon nach 5—6 Tagen und ließen vor allen Dingen keine wesentlichen Formänderungen erkennen. Dagegen zeigten die aus Papeln und Monorezidiven gewonnenen Spirochäten nach mehreren Tagen Knospen und Sprossenbildung. Es ist von jedem, der sich mit Spirochäten beschäftigt, gewiß öfters beobachtet worden, daß in den Papeln die Spirochäten haufenweise auftreten und meistens eine viel größere Lebendigkeit und Bewegungskraft zeigen als in Primäraffekten. Auch sieht man hier seltsame Formen, die man in Primäraffekten nicht beobachtet. Vollständig zum in sich geschlossenen Kreis vereinigte Spirochäten und mittel- und endständige Knospen im Spirochätenleib konnten beobachtet werden. Ich sah auch zuweilen, wie diese stark lichtbrechenden, porzellanweißen Knospen sich um die Pallidae herumschlängelten, als ob sie von einem unsichtbaren Faden gehalten würden.

Bei der Untersuchung eines Papelabstriches von einem mit Contraluesin behandelten Sekundärsyphilitiker, wo ich feststellen wollte, ob noch nach einem Tage post injectionem die Spirochäten lebten, sah ich, daß die Spirochäten in ihrer Beweglichkeit wenig nachgelassen hatten, dafür aber wesentlich länger geworden waren. Diese auffallende Erscheinung veranlaßte mich, das Präparat weiter zu beobachten. Nach zwei Tagen waren sehr lange Fäden darin, die sich fast durch das ganze Gesichtsfeld zogen und seitliche Sprossungen und Auswüchse

zeigten. Zunächst hielt ich es für Degenerationserscheinungen, mußte mich aber bald überzeugen, daß die Spirochäten wuchsen und am 5.—6. Tag wieder sehr viel lebhafte Pallidae im Gesichtsfeld waren. Dieses Präparat konnte ich leider nur 5—6 Tage beobachten.

Abb. 1.

Bei den Präparaten, die ich über 6 Wochen lang lebend erhielt, sah ich deutlich seitliche Sprossungen und endständige Knospen. An den Sprossen einzelne und auch mehrere Knospen, die von Meirowsky als „Dolden" bezeichnet werden. Allein umherschwimmende Knospen mit daraus hervorragenden Spirochätenwindungen konnte ich nur ganz vereinzelt feststellen. Vielleicht liegt der Unterschied zwischen Meirowskys und meinen Beobachtungen darin, daß es sich bei Meirowsky meistens um Kulturspirochäten gehandelt hat. — An dieser Stelle möchte ich den Noguchischen Einwurf, dahingehend, daß derartige Knospenbefunde bei den Kultur-Spirochäten einen diskutablen Charakter haben, zurückweisen, da meine Beobachtungen nur an Gewebsspirochäten in reinem Reizserum und nicht an Kulturspirochäten gemacht wurden.

Obenstehend (Abb. 1) einige Zeichnungen über die von mir beobachteten Formen.

Aus diesen Zeichnungen läßt sich ersehen, daß die Spirochaeta pallida imstande ist, Knospen in der Mitte und am Ende, ja fast in jeder Höhe ihres Körpers zu bilden. Diese Knospen sind stark lichtbrechend und porzellanweiß, kommen auch einzeln ohne Zusammenhang mit der Spirochäte vor. Ob diese Knospen eine Dauerform sind, möchte ich nicht mit Sicherheit entscheiden. Der kleine am Ende der Spirochäte auftretende Ring ist nichts weiter als ein umgeschlagenes umgerolltes Ende.

23. V. bis 24. VI. beobachtet.

26. V. 30. V. 31. V. 5. VI. 24. VI.

Abb. 2.

Die Spirochaeta pallida ist imstande, sich zu einem vollständigen in sich abgeschlossenen Ring zu verknoten. Dieser Ring öffnet sich, und

die Spirochaeta pallida nimmt ihre ursprüngliche Form wieder an. Wahrscheinlich kann sie durch zarte Endfäden diese Ringfigur zusammenhalten.

Aus Abb. 2 geht hervor, daß die Spirochaeta pallida in die Länge wachsen und seitliche Sprossungen aussenden kann.

Auf das Längenwachstum, das ich längere Zeit hindurch täglich beobachtete, lege ich besonderes Gewicht, da hierdurch meines Erachtens ein für allemal der Protozoen-Charakter der Spirochaeta pallida

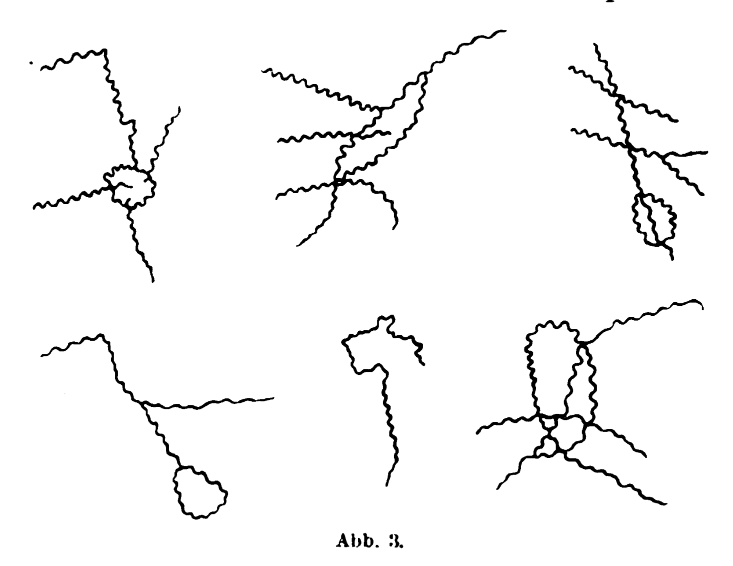


Abb. 3.

ad acta gelegt werden muß. Ich habe Fäden gesehen, die 50- bis 60 mal so lang waren als eine einzelne Spirochaeta pallida und die auf mich den Eindruck von Pilzfäden mit echten seitlichen Verzweigungen machten.

Das Endresultat meiner Beobachtungen möchte ich dahin zusammenfassen, daß die Spirochaeta pallida nach einiger Zeit seitliche Sprossungen aussendet, an denen sich Knospen (Sporen) bilden. Aus diesen Knospen werden meines Erachtens neue Spirochäten. Wir haben es also sicherlich nicht mit Protozoen, sondern mit pflanzlichen Gebilden zu tun, die den höheren Pilzen nahestehen.



Tuberkuloide Syphilis.

Von

Eduard Arning.

(Aus der Universitätsklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten, Allgemeines Krankenhaus St. Georg, Hamburg [Leiter Professor Eduard Arning].)

Mit 3 Textabbildungen.

Wenn wir als Krankheit die Reaktion des Organismus oder einzelner seiner Teile gegen eingedrungene fremde Organismen verstehen, so müssen wir uns darauf gefaßt machen, daß die sichtbaren Veränderungen des Gewebes, vulgo Krankheitssymptome, diesem eigentlichen Reaktionskampf nachhinken, ja häufig sogar erst auftreten, wenn der Infektionsträger schon an Ort und Stelle nicht mehr nachgewiesen werden kann, da er im Kampf schon unterlegen und zugrunde gegangen ist. Das erklärt die Vergeblichkeit unseres Forschens nach dem Infektionsträger bei einer ganzen Zahl akuter und subakuter Infektionskrankheiten. Besonders ist das der Fall, wenn eine starke Allergie des Gewebes einer geringen Zahl eingedrungener Erreger sich entgegenstellt und sie zerstört. Wir haben dann starke anatomische Veränderungen im histologischen Bilde, aber der Nachweis des schädigenden Organismus gelingt uns nicht, er ist eben nicht mehr da. Dies Verhältnis kennen wir speziell in der Dermatologie von den Tuberkuliden, von den Lepriden und auch von einzelnen Früh- und von fast allen Spätsyphiliden her.

In der Roseola, den erythemartigen Hautflecken der Frühsyphilis, und in der Papel der Sekundärperiode gelingt uns leicht der Nachweis der Spirochäta pallida. Fast immer vergeblich aber suchen wir sie im anscheinend intensiveren Krankheitsprozeß des papulösen nekrotischen Syphilids und der ulcerierenden Formen. Es erscheint also falsch, von einer schweren Syphilis zu sprechen, weil die Erscheinungen auf der Haut anatomisch intensivere sind; im Gegenteil, es bedeutet diese Form nur, daß verhältnismäßig geringe Giftmengen von einer stark abwehrenden Haut zerstört werden, während eine mächtige Roseola oder ein schweres, aber weil keine große irreparable Veränderung der Haut vorhanden, narbenlos ausheilendes papulöses Exanthem uns Kunde geben von einer viel mächtigeren Giftinvasion, aber auch von einer sich milder abspielenden Abwehr derselben durch die Funktionen des Gewebes.

Nehmen wir aber nicht nur die sichtbare Haut an als Sitz der syphilitischen Infektion, sondern eine wohl schon von Anfang an im Laufe des späteren Primärstadiums sich vollziehende Durchseuchung des ganzen Organismus, so kommen doch noch viel komplexere Fragen in Betracht, und wir kommen zu Betrachtungen, wie sie vor kurzem Merk und Erich Hoffmann gebracht haben, indem sie die klinisch alte Erfahrung, daß starke und verbreitete Exantheme bei Infektionskrankheiten häufig eine besonders gute Prognose für den späteren Verlauf der Krankheit geben, auf eine in der Haut sich abspielende Immunkörperproduktion beziehen, die den in dieser Hinsicht weniger funktionierenden lebenswichtigen Organen zunutze kommt (Hoffmanns Esophylaxe). Diese hohe Bewertung des Hautorgans in funktioneller Hinsicht ist sicher für die Aufgaben der Dermatologie klinisch und biologisch eine sehr glückliche und wird ernste weitere Beachtung und Ausbauung erheischen.

Ich bin schon länger damit beschäftigt, ähnlichen Gedanken in einer Parallele zwischen der Lepra und der Syphilis nachzugehen, und habe bereits im vorigen Herbst auf unserer Hamburger dermatologischen Versammlung einen solchen Gesichtspunkt in bezug auf das reziproke Verhältnis dieser Krankheiten zur Haut und dem zentralen und peripheren Nervensystem kurz entwickelt. Leider ist das Thema aber, besonders in bezug auf die Einschätzung unserer modernen Syphilistherapie, voll von Schwierigkeiten und Gegenfragen, und viele klinische Beobachtungen und viele anatomische und experimentelle Arbeit wird noch zusammengetragen werden müssen, bis wir diese für die moderne Entwicklung unserer medizinischen Wissenschaft an erster Stelle stehenden Fragen zur Klärung und Lösung bringen werden. An der Hand eines kürzlich sorgfältig beobachteten, besonders markanten Falles von tuberkuloider Syphilis möchte ich an dieser Stelle, welche der Ehrung des um die biologische Pathologie der Haut so hochverdienten Nestors der deutschen Dermatalogie gilt, versuchen, einen Beitrag zu diesen Fragen und ihrem Verständnis zu bringen. Es ist, weil wesentlich die klinische Seite zur Diskussion kommt, absolut notwendig, die Einzelheiten der Anamnese und des Verlaufs klar vorzuführen, weil jeder Punkt von Wichtigkeit ist.

Ich wurde Mitte Februar dieses Jahres von einem hiesigen praktischen Arzt in die Wohnung einer fiebernden Patientin gerufen, die er selber einige Tage vorher zuerst gesehen hatte und deren Krankheitsbild er sich nicht erklären konnte. Die 34jährige Frau stammt von einer gesund lebenden Mutter und einem 62 Jahre alten, an Schlaganfall akut gestorbenen Vater. Eine ältere Schwester starb mit 6 Jahren an Gehirnentzündung. 2 Schwestern leben gesund. Von Tuberkulose in der Familie ist nichts Bestimmtes bekannt. Als Kind hat Patientin Masern durchgemacht und ist wegen Appendicitis operiert worden; auch sind ihr adenoide Wucherungen des Rachens zweimal entfernt worden. Drüsenaffektionen hat



sie nie gehabt, ist groß und stattlich aufgewachsen und hat sich außer obigen Störungen bis zu ihrer 1908 vollzogenen Ehe stets sehr gesund gefühlt. Anfang 1909 ist sie per forceps von einem ausgetragenen, gesund gebliebenen Mädchen entbunden worden. Ein Jahr darauf Spontangeburt eines angeblich ausgetragenen, schmächtigen Knaben von nur $4^1/_2$ Pfd. Gewicht. Der jetzt 10jährige Knabe lebt noch, hat sich körperlich ganz gut entwickelt, ist aber stark psychopathisch, sehr empfindlich, aufbrausend und droht schon bei kleinen Veranlassungen mit Suicid.

Auf dieses Kind folgte im August 1912 die Spontangeburt eines kräftigen ausgetragenen Knaben, der noch lebt und körperlich und psychisch gut entwickelt ist. Nach der Geburt dieses Kindes war Patientin elend, litt an Herzschwäche, und es wurde infolgedessen von einem Kieler Arzte bei einer im folgenden Jahre 1913 eingetretenen neuen Schwangerschaft der künstliche Abortus vorgenommen. Die Patientin erholte sich dann wieder langsam und es kam zu keiner weiteren Gravidität. Soweit ist die Anamnese frei von Syphilisverdacht. Von dem Bestehen einer derartigen Erkrankung des Mannes hatte Patientin keine Ahnung. Plötzlich erkrankte dieser im Sommer 1915 an schweren Tobsuchtsanfällen, die seine Überführung in die Kieler psychiatrische Klinik notwendig machten, wo Patient bis 1918 blieb, dann nach Schleswig in die Landesanstalt gebracht wurde und bald darauf im Juni 1918 starb.

Die gütigst gewährte Einsicht in die Kieler Krankengeschichte ergibt, daß die Diagnose beim Manne mit Bestimmtheit auf Paralyse gestellt wurde (Wassermann +++). Über den Zeitpunkt der Infektion war nichts zu eruieren. Von 1915 an lebte also die Patientin getrennt von ihrem Manne, in guter Allgemeingesundheit der Erziehung ihrer Kinder sich widmend. Nur plagten sie ab und an Rückenschmerzen, die sie schließlich veranlaßten, im April 1919 Herrn Dr. Lippmann hierselbst zu konsultieren. Dieser konnte zu keiner bestimmten Diagnose kommen trotz wiederholter sehr sorgfältiger Untersuchung. Gynäkologisch kein Befund. Die in der Nierengegend lokalisierten Schmerzen wurden auch durch die Urinuntersuchung nicht geklärt. Dieselbe ergab außer einem geringen Leukocytengehalt nichts Abnormes, vor allem nichts auf Tuberkulose Verdächtiges. Im Hinblick auf den Tod des Gatten an Paralyse ließ Dr. Lippmann eine Wassermann blutuntersuchung vornehmen durch den Serologen unseres Krankenhauses Jakobsthal. Das Resultat war „negativ". Unter einer allgemeinen roborierenden Therapie mit einer Kombination von Arsen-Phosphor und Strychnin besserten sich dann die Erscheinungen.

Eine Infektion der Frau durch den Mann hatte also nicht stattgefunden. Spontanaborte oder Frühgeburten waren nicht vorgekommen. Es galt nun weiter zu prüfen, ob die Kinder irgendwelche Zeichen von kongenitaler Lues nachwiesen; besonders der obenerwähnte psychopathische Knabe kam da in Frage. Ich habe deshalb alle 3 Kinder untersucht und sie frei von kongenitalen Stigmata und Wassermann negativ gefunden.

Hiernach ist also wohl einwandfrei festgestellt worden, daß eine klinisch nachweisbare Übertragung der Lues des Mannes auf Frau und Kinder nicht stattgehabt hat. Davon in der Epikrisis mehr.

Von allen diesen nachträglich eruierten Dingen, sogar von der Paralyse des Mannes wußte ich nichts, als ich die Patientin zuerst sah; erfuhr nur, daß er geisteskrank gestorben sei, keine Aborte vorgelegen und die Kinder gesund seien. Das Bild, das die Patientin bot, war ein außerordentlich auffallendes; sie war im allgemeinen trotz des schon seit einigen Wochen bestehenden Fiebers und geringen Appetits in gutem Ernährungszustande, bot aber ein sehr schweres Krankheitsbild der Haut dar. Zunächst fiel die Gesichts- und Kopfhaut auf. Erstere war

leicht diffus geschwellt und auf dieser fast konfluierend infiltrierten Haut saßen flach erhabene, zehnpfennigstückgroße, dunkelbraune, kupferfarbene Flecke auf, die auf Glasdruck erkennen ließen, daß sie aus einzelnen braunen lichenoiden Einlagerungen zusammengesetzt erschienen. Bei Erregung der sehr lebhaften Patientin kam ein mehr braunviolettstichiger Ton zum Vorschein. Die Verteilung der Flecken war regellos, doch am stärksten an den Backen, Nase, Ohren

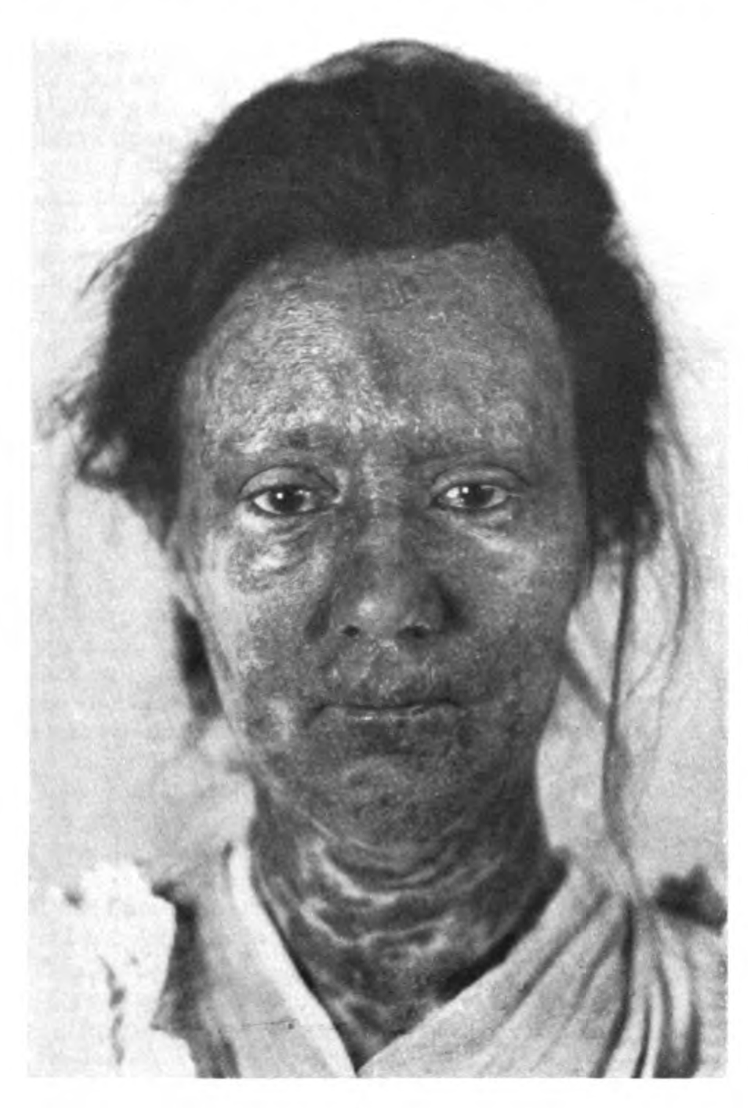


Abb. 1.

und Hals. Die Augenbrauen und Wimpern fehlten vollständig, so daß ein an Lepra erinnerndes Bild vorlag. Auf der Kopfhaut fanden sich zerstreut markstückgroße, haarlose, mit festhaftenden seborrhoischen Krusten besetzte Flecken, so daß mein erster Eindruck war: Lupus erythematodes acutus oder ein akuter Schub von Boeckschem Miliarlupoid. Lepra ließ sich natürlich schon durch den Mangel an Sensibilitätsstörungen sofort ausschließen. An Syphilis dachte ich zunächst nicht. Die weitere Untersuchung ergab, daß die großen kupferfarbenen

flachen Efflorescenzen sich in kleinerer und größerer Form über den ganzen Rumpf, vorzüglich über den Rücken erstreckten, teilweise konfluierend, meistens aber ziemlich scharfrandig sich von gesunder Haut abhebend. Bei Fingerdruck hatte man das Gefühl, daß es sich um eine weiche, die ganze Haut durchsetzende Infiltration handelte bei überall erhaltener, nur leicht schuppender Oberhaut. Einzelne ältere Flecke waren auch schon mit seichter, scharfrandiger, dunkelbrauner Narbe ausgeheilt. Die Verteilung der Flecken war so, daß bis auf die relativ freie Kreuz- und Bauchgegend der ganze Rumpf befallen war. An den Extremitäten waren in auffallender Weise die Streckseiten stärker befallen als die Beugeseiten. Die Schleimhäute des Mundes waren bis auf geringe diffuse Rötung frei. Das Drüsensystem war auffallend wenig beteiligt, weder am Hals, Nacken, Ellenbogen und Inguines waren die Lymphdrüsen wesentlich vergrößert, nur hinter dem rechten Kieferwinkel, der Tonsille entsprechend, war eine stärkere indolente Resistenz fühlbar, so daß der Primäraffekt auf der rechten Tonsille lokalisiert gewesen sein dürfte. Die Patientin gab über die Entstehung des außerordentlich auffallenden Krankheitsbildes an, daß sie zuerst Mitte November 1919 — ich sah wie gesagt die Patientin im Februar 1920 — das Auftreten hellroter Flecken gemerkt habe, zunächst auf den Seiten des Rumpfes und der rechten Gesichtshälfte und an der Innenseite des lk. Oberarmes. Sie ging in Behandlung eines Homöopathen, der nur eine indifferente Salbe verordnete. Die Erscheinungen auf der Haut hätten sich ganz allmählich, besonders seit 6 Wochen intensifiziert und verbreitet und seien vor 3 Wochen auch auf die behaarte Kopfhaut übergegangen. Gleichzeitig habe sich ein Fieber eingestellt, das mit in unregelmäßigen Abständen auftretenden und von Schüttelfrosten begleiteten Temperaturerhöhungen bis zu 41° verlaufen sei.

Zur genaueren Erforschung und Behandlung verlegte ich dann die Patientin auf die dermatologische Universitätsklinik im Krankenhause St. Georg.

Hier wurde zunächst das Krankheitsbild durch Moulage und Photographie fixiert und aus den succulenten Flecken des Gesichts und der Rumpfhaut eine große Zahl Ausstrichpräparate für Dunkelfelduntersuchung und Giemsa- und Ziehlfärbung entnommen, mit vollständig negativem Spirochäten- oder Bacillenbefund. Dagegen zeigten sich bei genauer Revision des Genitalsystems auf beiden großen Labien, um den After und an der Haut der Genitofemoralgegend ganz vereinzelte, kaum linsengroße, typisch luetische Papeln, in deren Reizserum reichlich Spirochäta pallida nachweisbar waren. Diese ganzen Partien waren andererseits frei von jeder tuberkuloiden Efflorescenz. In Urethra und Cervix ließen sich Gonokokken nicht nachweisen. Der Urin war klar und frei von Zucker und Eiweiß. Die inneren Organe, vor allem die Lungen waren ohne Befund, speziell die Milz nicht vergrößert nachweisbar. Röntgenbefund der Lunge normal. Keinerlei Andeutungen alter Tuberkulose.

Die Wa.R. war stark positiv. Pirquet und Ponndorf auf normaler Haut und auf einer Efflorescenz negativ, auch intravenöse Tuberkulininjektion ohne Reaktion.

Blutbefund:	Hämoglobin	70—75%
	Erythrocyten	4 200 000
	Leukocyten	6 900

Auf Grund dieses Befundes wurde die Diagnose auf Syphilis, und zwar relativ rezente gestellt und als Infektionspforte die rechte Tonsille angesehen, wegen der dort allein bestehenden indolenten Drüsenschwellung.

Das durch die eingehende Untersuchung geweckte Vertrauen der Patientin ließ sie nun auch zugestehen, daß sie im August 1919 mit einem verheirateten



Manne intimen Verkehr gepflogen habe. Der Betreffende wurde gebeten, zu einer Untersuchung zu erscheinen. Er hatte syphilitische Papeln auf der Schleimhaut der Lippen mit reichlichem Spirochäta pallida-Befund, Wassermann +++, gab auch eine frühere Infektion und den Verkehr mit der Patientin zu. Auch seine Ehefrau erwies sich als von ihm luetisch infiziert. Bei diesen beiden Patienten handelte es sich aber um eine unter dem ganz normalen Bilde verlaufende Syphilis.

Zwecks Tierversuchs und histologischer Untersuchung werden von einer noch recht frisch aussehenden Efflorescenz der Seitenhaut des Rumpfes Stücke excidiert.

Zunächst wurden 2 Meerschweinchen unter allen Kautelen geimpft durch unseren Bakteriologen Dr. Jakobsthal (25. II. 1920). Bis zum Abschluß dieser Arbeit war von einer Entwicklung einer Tuberkulose nichts zu konstatieren (Ende Mai 1920).

Leider, und das bedaure ich aufrichtig, konnten wir aus Mangel an Tiermaterial mit dem mikroskopisch frei von Spirochäta pallida befindlichen Gewebsstücken keine Hodenimpfung auf Kaninchen vornehmen, um damit die Kyrlesche Hypothese zu prüfen, daß in solchen Fällen von tuberkuloider Syphilis ein Generationswechsel der Spirochäte eingetreten ist zu einer Dauerform, die sich dem mikroskopischen Nachweis im Ausstrich und Schnitt noch entzieht.

Bei der Lumbalpunktion wird der Liquor klar befunden.

Druck normal.
Phase I negativ.
Pandy negativ.
Zellen 0/3.
Wassermann positiv bis 1,0.

Eine Luetinimpfung mit Noguchischem Luetin verlief entgegen meinen Erwartungen nur schwach positiv. Es waren aber auch hierzu nur verwendbar die letzten Tropfen eines schon 1916 von Noguchi erhaltenen Präparats, so daß in dieser Beziehung der Versuch nicht ganz einwandfrei sein dürfte.



Abb. 2.

Der histologische Befund (siehe Abb.) war ein solcher, wie er nach dem klinischen Aussehen der Efflorescenzen zu erwarten stand.

Es findet sich eine gestreckte, verdünnte, aber im allgemeinen nicht pathologisch veränderte Horn- und Reteschicht, starke Pigmentablagerung in den Basalzellen.

Dann sehen wir eine relativ freie Schicht der Cutis mit Plasmazelleninfiltraton um die Gefäße. Die mittlere Cutisschicht wird dann in ihrer ganzen Dicke von kugeligen und kubischen Granulomen aufgenommen, die z. T. direkt

zusammengedrängt stehen, z. T. durch bindegewebige Stränge und kleinzellig infiltriertes Cutisgewebe voneinander getrennt erscheinen.

Die Granulome weisen den typischen Aufbau des Tuberkels auf, mit Lymphocyten, Plasmazellen und schön aufgebauten Epitheloidzellen. Meist an die Randpartien des Granuloms gerückt, sind überall reichlich Langhansche Riesenzellen sichtbar. Eigentliche Nekrosen fehlen ganz. Auffallend ist, daß jeder Tuberkel eingekapselt erscheint von einer Hülle, die fast ganz aus Plasmazellen besteht; ist die Umhüllung nicht vollständig, so sitzt sie dem einen Ende des Tuberkels als Polhaube auf.

Dies Verhältnis ist schon auf dem mit ganz schwacher Vergrößerung aufgenommenen Mikrophotogramm erkennbar, das von einem Unna-Papenheim-Präparat aufgenommen wurde (siehe Abb). Im Bereiche der Veränderung fehlen die elastischen Fasern vollkommen. Bis in die Subcutis erstrecken sich dann, besonders die Schweißdrüsen umhüllend, breitere und schmälere Züge banalen Entzündungsgewebes.

Sorgfältigste Durchmusterung nach Levaditi gefärbter Präparate ergab keinen Spirochätenbefund. Ebenso war die Untersuchung auf Tuberkelbacillen oder andere bakterielle Elemente negativ, sowohl im Ziehl-Präparat als auch in durch prolongierte Gramfärbung nach Much behandelten Schnitten.

Dieser negative Befund entsprach also vollständig dem negativen Resultat der Suche nach Organismen in den vielen Ausstrichpräparaten.

Erst nach Vornahme aller dieser klinischen Untersuchungsmethoden wurde mit der Behandlung begonnen, und zwar zunächst mit einer Quecksilbereinreibungskur 4,0 pro die.

Die Temperatur verblieb ständig leicht febril und es war trotz der eingesetzten Medikation eine Weiterverbreitung des Exanthems zu konstatieren, besonders war das im Gesicht, das jetzt ganz konfluierend, kupferrot infiltriert erschien, unverkennbar der Fall. Unter heftigen Kopfschmerzen setzte eine schwere Iritis des lk. Auges ein, ebenso kam es zu Laryngitis. Erst mit der ersten intravenösen Salvarsandosis (0,1 Altsalvarsan) trat mit einem Schlage eine Wendung zur Besserung ein. Ich zog hieraus den Schluß, daß in den tuberkuloiden Efflorescenzen noch etwas Virus vorhanden sein mußte, das erst dem direkt spirillocid wirkenden Salvarsan erlag, während es dem Hg noch Widerstand geleistet hatte.

Das Exanthem flachte sich ab und verblaßte. Das Fieber fiel sofort ab, um einer dauernd normalen Temperatur Platz zu machen; das seit Monaten schwer betroffene Allgemeinbefinden hob sich schnell. Auch die kleinen spirochätenhaltigen Papeln der Genital- und Analgegend heilten ab, Haarausfall, Laryngitis und Iritis bildeten sich zurück, letztere allerdings nicht ohne Hinterlassen von hinteren Synochien.

Zu bemerken ist noch, daß dem sonstigen guten Befund des Nervensystems und dem gesunden Liquor entsprechend auch das in der Augenklinik (Prof. Franke) und in der Ohrenklinik (Prof. Hegener) nachgewiesene normale Verhalten des Opticus und des Acusticus ein Freibleiben des Zentralnervensystems ergab, soweit das in diesem Stadium der Erkrankung sich nachweisen läßt. Ich hebe das ausdrücklich in Hinblick auf die Hoffmannsche Esophylaxe hervor.

Die Besserung schritt dauernd voran, trotzdem wegen eintretender Stomatitis die Hg-Behandlung abgesetzt werden mußte. Nach einer Gesamtmenge von 1,6 Altsalvarsan verließ die Patientin am 11. April die Klinik, um in weiterer ambulanter Beobachtung und Behandlung zu bleiben.

Da wir wissen, daß es unter Umständen bei Syphilis zu tuberkuloiden Veränderungen in der Haut kommt, durfte es wohl auch für diesen

Fall von allerdings ganz ausnahmsweise generalisierter Ausdehnung des Prozesses nicht nötig sein, eine Kombination von Boeckschem Miliarlupoid mit Lues anzunehmen.

In der Zeit, wo der Epitheloidzellentuberkel mit Riesenzellen nach der Virchow-Baumgarten-Lehre noch als pathognomisch für Tuberkulose galt, wurden derartige ungewohnte Krankheitsbilder stets noch als Mischinfektionen mit Tuberkulose gedeutet. Ich erinnere an die lebhafte Opposition, die Neisser auf dem Straßburger Kongreß 1899 machte, wie Jadassohn und ich unabhängig voneinander die ersten Befunde über tuberkuloide Veränderung in Haut, Nerven und Viscera bei Leprösen brachten und als eine von tuberkulöser Mischinfektion unabhängige, durch die Lepra selbst bedingte histologische Veränderung hinstellten. Die Auffassungen haben sich durch die Forschungen der letzten Jahre ganz ungemein verändert, und a priori glaube ich keinem großen Widerstand zu begegnen, wenn ic hfür diesen Fall die Tuberkulose oder ihr verwandte Krankheiten ausschalte und eine reine, allerdings sehr auffallende Form der Hautsyphilis annehme, wie wir sie sonst nur beim gruppierten lichenoiden Syphilid angedeutet sehen.



Abb. 3.

Allerdings muß man ja zugeben, daß weder der Mangel an Reaktion auf die cutane und subcutane Tuberkulinimpfung, noch der negative Ausfall des Tierversuchs, noch die schnelle Wirkung des Salvarsans absolut für reine Syphilis sprechen, da wir sowohl vom Boeckschen Lupoid als von dem Lupus pernio wissen, daß mit vereinzelten Ausnahmen obige Voraussetzungen auch für sie zutreffen. Aber es erscheint mir doch allzu gekünstelt, eine solche auffallende Kombination anzunehmen, wo eine Infektionsquote zur Erklärung ausreicht.

Nehmen wir nun aber an, daß es sich ausschließlich um eine Syphilis von abnormem Verlauf handelte, so müssen wir uns selbstverständlich

die Frage vorlegen: Was hat diese eigentümliche Form der Syphilis veranlaßt? 1. Die Beschaffenheit des Virus oder 2. die individuelle Disposition der Patientin oder 3. beide zusammen in ihrem reziproken Verhältnis? Da liegen nun zwei sehr wichtige Momente vor, die uns in dieser Frage weiter helfen können, und das erscheint mir das Wichtigste, was wir aus dem Falle lernen können.

Zunächst haben wir durch die Untersuchung des die Patientin im Sommer 1919 behandelnden Arztes erfahren, daß die Frau damals sicher noch nicht luetisch infiziert war. Nachher ist es dann gelungen, den Infektor zu finden und bei ihm und einer anderen von ihm, also mit gleichen Spirochäten, angesteckten Kranken eine ganz gewöhnlich verlaufende Syphilis nachzuweisen, und zweitens haben wir bei der Patientin selbst in der Genitofemoralgegend ganz gewöhnliche Papeln mit reichlichem Spirochäta pallida-Inhalt gefunden.

Wir haben also keine Möglichkeit, in der Natur des eingedrungenen Giftstoffes eine Erklärung zu finden für das ungewöhnliche Krankheitsbild. Zwei andere Menschen haben auf das Eindringen des gleichen Spirochätenstammes in vollkommen normaler Weise reagiert, und auch die Patientin selbst zeigt an einzelnen Hautstellen das gewohnte Verhalten der sekundären Lues.

Von den 3 Fragestellungen fallen also Nr. 1 und 3 fort und es bleibt uns allein die Aufgabe, die Eigentümlichkeit des Falles, die mächtigen, mit hohem Fieber einhergehenden Abwehrmaßnahmen durch eine im Individuum selbst vorhandene besondere Umstimmung zu deuten.

Allgemein wissen wir durch Lewandowskys Arbeiten bei Tuberkulose, daß wir derartige abnorme Gewebsveränderungen dort zu erwarten haben, wo eine starke angeborene oder akquirierte Überempfindlichkeit der Haut sich geringen Mengen von Virus entgegenstellt und dieses langsam abgebaut wird.

Gilt nun auch für unseren Fall dieses biologische Gesetz Lewandowskys? Wir müßten zunächst eine Allergie der Haut gegen syphilitisches Virus annehmen. Diese könnte, um bei hypothetischen Gedankengängen zu bleiben, so erklärt werden, daß zunächst das syphilitische Gift normale Hauterscheinungen verursacht hat, nachdem es durch einen Primäraffekt der Tonsillen eingedrungen war. Die Patientin gab an, im Herbst rote Flecken auf der Haut bemerkt zu haben, spezifische Behandlung fand nicht statt und unter hohem Fieber kam es dann einige Wochen später zum Beginn der schweren tuberkuloiden Hauterscheinungen. Es wäre also die Möglichkeit vorhanden, daß durch die erste Invasion eine Allergie der Haut hervorgerufen war und daß von irgendeiner Stelle aus dann immer wieder Schübe von Virus vor sich gingen, die dann unter Fieber die neuen Symptome und



Abwehrprozesse der Haut auslösten. Solche Dinge sind uns von der Lepra her geläufig. Aber es spricht dagegen, daß der Prozeß, solange er bei uns in Beobachtung stand, nicht schubweise verlief. Es kam nicht zur Bildung neuer Efflorescenzen, sondern die vorhandenen vergrößerten sich ständig bis zur Konfluenz mit den Nachbarn. Wir würden zur Erklärung dieser Erscheinungen eher auf die Vermutungen Kyrles recurrieren, daß durch die Riesenzellenfunktion zwar eine Zerstörung des eingedrungenen Giftes erreicht wird, daß diese aber eine inkomplette ist und an den Rändern eine Proliferation des Virus und eine entsprechende neue Gewebsabwehr einsetzt, oder daß gar unter Umständen die Gewebereaktion zu einem Generationswechsel der Spirochäte führt und sie in eine bisher nicht nachweisbare Dauerform umwandelt. Weiter könnte man in Hinblick auf die nicht nachweisbare Schwellung der Drüsen in unserem Falle vermuten, daß die mangelnde Drüsenfunktion die Spirochäten in einer besonderen Art modifiziert, evtl. virulenter gemacht habe, oder auch weiter, daß diese mangelnde Drüsenfunktion die Immunität des Gewebes anders wie in normal ablaufenden Fällen beeinflußt habe. Das ist jedenfalls ein Punkt, der bei Beobachtung künftiger Fälle Beachtung verdienen wird. Schließlich könnte man auch vielleicht die Tatsache in Rechnung setzen, daß die Patientin 7 Jahre mit einem luetischen Manne gelebt und von ihm 4 Schwangerschaften durchgemacht hat. Nun haben sich allerdings weder bei der Patientin noch bei den überlebenden 3 Kindern früher Symptome von Syphilis manifestiert und man kann höchstens die psychopathische Konstitution des 2. Kindes als suspekt ansehen auf eine Beeinflussung durch die paterne Lues. Auch hat weiter die serologische Untersuchung der Mutter vor der neuerlichen Infektion und die sämtlichen Kinder ein negatives Resultat ergeben. Nach moderner Anschauung existiert die unbestimmte Beeinflussung von Ehefrauen durch Tragen von Kindern syphilitischer Ehemänner nicht, wie früher die Klinik allgemein lehrte, aber denkbar wäre doch immerhin, gerade nach der Immunitätsseite hin, eine solche Beeinflussung. Ganz abgetan ist eine solche Möglichkeit sicher noch nicht. Wenn nun auch die Erklärung meines eigentümlichen Falles noch absolut ungelöst bleiben muß und alle obigen Hypothesen nur Umschreibungen von Rätselfragen darstellen, nicht ihre Lösung, so komme ich zum Schluß noch auf einen bemerkenswerten Faktor des Krankheitsbildes, der mir nicht so sehr ins Reich der Hypothese zu gehören scheint.

Ich habe bei der Schilderung des Falles gesagt, daß die tuberkuloiden Efflorescenzen hauptsächlich im Gesicht, am Halse, an den Ohren, dann am Rumpf und den Streckseiten der Extremitäten lokalisiert waren. Genitofemoralgegend und die Weichen, sowie die Schleim-



haut waren frei. Aber es erscheint mir das nicht eine Zufälligkeit, sondern wir wissen, daß auch bei den die Tuberkulose begleitenden Tuberkuliden die Verteilung eine ähnliche ist. Ebenso ist die tuberkuloide Lepra hauptsächlich im Gesicht und an den Handrücken zu finden. Die banalen Syphilide der Sekundärperiode finden wir dagegen bekanntlich mehr an den Beugeseiten der Extremitäten, und solche gewöhnlichen Papeln der Syphilis fanden wir bei unserem Falle in der Genitofemoralgegend, die andererseits frei von den tuberkuloiden Efflorescenzen waren.

Das ist nun ein Beweis dafür, daß, wie wir es bei Jadassohns, Lewandowskys und Kyrles Ausführungen schon angedeutet finden, es chronologisch und topisch wechselnde Allergien gibt, daß die Haut also nicht zu allen Zeiten und an allen Teilen mit gleichen Abwehrmaßregeln zu reagieren braucht. Es ist die alte Erfahrung von den „Prädilektionsstellen", die uns hier in neuem Gewande wieder begegnet.

Es scheinen also die Streckseiten der Extremitäten Prädilektionsstellen für tuberkuloides Gewebe überhaupt zu sein, nicht nur für solches auf Basis von Tuberkulose. Zur Stütze der Kyrleschen Auffassung, daß die Riesenzellen schwinden, wenn keine Fremdkörper mehr zu eliminieren sind, kann ich anführen, daß eine Nachuntersuchung des histologischen Bildes durch eine 14 Tage spätere Exzision einer ungefähr gleichaltrigen Efflorescenz tatsächlich den Befund ergab, daß noch im allgemeinen der tuberkuloide Bau vorhanden war, Riesenzellen aber kaum noch sich zeigten, nur hoch nach dem Epithel zu an einer Randpartie, wo man also noch tätige Elimenierungsarbeit vermuten mußte. Immerhin möchte ich kaum glauben, daß durch den größeren Aufwand der Schaffung von tuberkuloidem Gewebe gründlichere Arbeit geleistet wird als mit der Elimination des Syphiliserregers durch die banale Entzündungsreaktion. Es muß noch ein geheimnisvolles, vermutlich aber zweckmäßiges Etwas sein, was in solchen Fällen den komplizierten Abwehrvorgang fordert an Stelle der normalen Reaktion des Gewebes. Daß überhaupt unter allen Umständen der Überempfindlichkeit des Gewebes ein größerer Anteil zugestanden werden muß als supponierten Sondereigenschaften des Virus, das steht wohl auch nach kritischer Betrachtung dieses Falles außer Zweifel. Gilt doch sogar vielleicht für unorganische Gifte das gleiche Gesetz, wie ich das in der Haut bei mit Zinnober (Schwefelquecksilber) Tätowierten nachweisen konnte. Bei gegen Quecksilber Überempfindlichen kommt es hierbei zu tuberkuloiden Granulationen der Haut, während sonst das Zinnober als ebenso reizloser Fremdkörper liegen bleibt wie die Kohle. Auch hier also ist die Reaktion des Organismus die Hauptsache. Aus solchen Erwägungen resultiert, daß es die Aufgabe der Klinik sein



wird, mit immer intensiverem Eifer sich auf die Feststellung dessen zu werfen, was wir konstitutionelle Eigenschaften und zeitliche Dispositionen nennen, um zu weiterem Verständnis für diese uns immer noch nicht voll verständlichen Erscheinungen der abnormen Gewebsreaktion zu gelangen.

Schließlich möchte ich auf Grund der obigen Darstellung und mich stützend auf verschiedentliche neuere Erfahrungen, über die schnelle Heilung des Boeckschen Miliarlupoids durch Salvarsan meine Meinung dahin äußern, daß es nötig sein wird, alle weiteren Fälle von Boeckscher Krankheit mit besonderer Sorgfalt auf Syphilis hin zu prüfen und sich für die Diagnose nicht auf das äußere Aussehen und den histologischen Befund zu verlassen.



Neue Anschauungen über Beziehungen gewisser biochemischer Prozesse zu der sogenannten „sterischen Hinderung" und zur Komplexsalz-Bildung.

Von

Dr. **Oskar Baudisch.**

P. Ehrlich und Benda[1]) haben vor längerer Zeit über den dystherapeutischen Effekt von Methylgruppen im allgemeinen berichtet und als besonderes Beispiel die Rosanilinfarbstoffe angegeben. Nach diesen Forschern nimmt der therapeutische Wert der erwähnten Farbstoffgruppe mit abnehmender Zahl der Methylgruppen zu, so daß z. B. Krystallviolett als schlecht, Rosanilin als gut, Pararosanilin als besser zu taxieren ist. Der therapeutische Effekt des Trypaflavins wird als dreimal so groß als der des Akridiniumgelbes angegeben, das 2 Methylgruppen mehr enthält. Ferner sind nach Benda und Hahn die homologen Atoxyle (Arsanilsäure) schlechter als das Atoxyl selbst und die von Bertheim dargestellten methylierten Dioxydiaminoarsenobenzole weniger gut als das methylfreie Dioxydiaminoarsenobenzol (Salvarsan).

Die auffallenden Erscheinungen theoretisch zu begründen, ist meines Wissens bisher nicht versucht worden. Die im folgenden angegebenen neuen Beispiele antireaktiver Substituentwirkung lassen uns einen tieferen Einblick in dieses dunkle Gebiet gewinnen.

Der auffallend starke Einfluß einer Methylgruppe in Ortho-Stellung zu einem Aminstickstoff ist von rein chemischer Seite in vielen Beispielen erbracht worden. Wir erwähnen die Arbeiten von E. Bamberger[2]) über die Oxydation der Toluidine zu den entsprechenden Aminoxyden und die neueren Arbeiten von J. v. Braun[3]) und seinen Mitarbeitern über sterische Hinderung. E. Bamberger hat festgestellt, daß die antireaktive Wirkung der CH_3-Gruppe in Orthostellung zu primären, sekundären und tertiären Aminstickstoffen am stärksten hervortritt, in Parastellung noch deutlich zu konstatieren ist, dagegen in Metastellung gleich Null wird. J. v. Braun und O. Kruber[4])

---

[1]) Festschr. z. 60. Geburtstag. Gust. Fischer. Jena. 1914.

[2]) Ber. d. Deutsch. chem. Ges. **32**, 342. 1880ff.

[3]) Ber. d. Deutsch. chem. Ges. **49**, 696. 1916.

[4]) Ber. d. Deutsch. chem. Ges. **49**, 1102. 1916.



haben z. B. experimentell festgestellt, daß Diphenylmethanbasen vom Typus

H_2C — $N(CH_3)_2$, $N(CH_3)_2$ (I.) und H_2C — $N(CH_3)_2$, CH_3, $N(CH_3)_2$, CH_3 (II.)

I. II.

gegen Jodmethyl (BrCN, JCH_2CN) ein ganz verschiedenes Verhalten zeigen. Während die Verbindung I Jodmethyl an den Aminstickstoff glatt addiert, erfolgt bei II keine oder nur eine sehr träge Addition. Bisher hatte man allgemein angenommen, daß die Methylgruppe eine sogenannte „sterische Hinderung" ausübe, d. h. die durch die Methyl- oder eine andere Gruppe bedingte Raumerfüllung die Reaktionsträgheit des dreiwertigen Stickstoffs bedinge.

Franz Klaus und Oskar Baudisch[1]) haben für die „sterische Hinderung" eine neue Erklärung gegeben, welche die eigentümlichen Verhältnisse besser beleuchtet und die im folgenden an einem Beispiel kurz erklärt werden soll. Aus den Untersuchungen von E. Bamberger wissen wir, daß Aminoxyde sich wie tertiäre Amine mit besetzter Parastellung verhalten, d. h. sich durch große Reaktionsträgheit (keine Kupplungsfähigkeit, keine Kondensation mit Benzaldehyd, keine Methylierung usw.) auszeichnen. Wie schon erwähnt, zeichnen sich auch die ortho-methylierten tertiären Amine durch Reaktionslosigkeit bzw. Reaktionsträgheit aus, und im Zusammenhang mit verschiedenen experimentellen Untersuchungen sind Klaus und Baudisch[2]) zu der Ansicht gelangt, daß zwischen der Reaktionsträgheit der Aminoxyde und jener der ortho-substituierten tertiären Amine ein genetischer Zusammenhang bestehen müsse, was in Formelbildern näher erläutert werden soll. Im Dimethylanilinoxyd:

$N(CH_3)_2$ ‖ O ···

ist der Stickstoff koordinativ gesättigt, dagegen werden am Sauerstoff noch wenig freie Nebenvalenzen auftreten können, es herrschen somit ähnliche Verhältnisse, wie sie O. Baudisch[3]) früher beim Alkalinitrat (K(N—O—O··· mit =O) demonstriert hat. Die Löslichkeit der Aminoxyde in Wasser und ihre Reaktionsfähigkeit mit salpetriger und schwefliger

[1]) Ber. d. Deutsch. chem. Ges. **51**, 1036. 1918.
[2]) l. c.
[3]) Ber. d. Deutsch. chem. Ges. **49**, 1176. 1916ff.



Säure ist nach unserer Ansicht mit der Bildung von Anhydrobasen in Einklang zu bringen.

$C_6H_5N(CH_3)_2(=O) + H_2O \rightarrow C_6H_5N(CH_3)_2(=O)\cdots OH_2$

Dimethylanilinoxyd. — Intermediäre Anlagerung von einem Wassermolekül.

$\rightarrow \{C_6H_5N(CH_3)_2(OH)\}OH$

Abspaltung einer jonogen gebundenen Hydroxylgruppe.

Der Grund der Reaktionslosigkeit bzw. Reaktionsträgheit der Aminoxyde liegt nach der Ansicht von F. Klaus und O. Baudisch in dem valenzchemisch gesättigten Zustand des Aminstickstoffatomes. Diese Verhältnisse wurden — per analogiam — auf Dimethylotoluidin übertragen und angenommen, daß die Reaktionslosigkeit des tertiären Stickstoffatomes auf dem gleichen Grunde beruhe, d. h. daß das Stickstoffatom seine Restaffinitäten an die orthoständige Methylgruppe abgesättigt habe, was symbolisch im Vergleich mit Dimethylanilin und Dimethylanilinoxyd folgendermaßen ausgedrückt werden soll:

$C_6H_5N(CH_3)_2$ — $C_6H_5N(CH_3)(CH_3)O$ — $CH_3C_6H_4 \cdot N(CH_3)_2$

Dimethylanilin (Große Reaktionsfähigkeit). — Dimethylanilin-oxyd (Große Reaktionsträgheit). — Dimethyl-o-toluidin

Auf Grund dieser neuen Anschauung über die sogenannte „sterische Hinderung" von Methylgruppen orthosubstituierter tertiärer Amine und auf Grund der erwähnten Arbeiten von J. v. Braun und O. Kruber über das Verhalten von Diphenylmethanbasen gegenüber Jodmethyl konnten wir eine von P. G. Unna[1]) von mehr als 30 Jahren gemachte und damals in Zeichen der starren Valenz schwer bekämpfte Beobachtung bezüglich des Unterschiedes der Rosaniline und Pararosaniline

I. $C(C_6H_4N(CH_3)_2)_3 \cdots Cl$ und II. $C(C_6H_3(CH_3)-NH_2)_3 \cdots Cl$ [2])

[1]) P. G. Unna, Die Rosaniline und Pararosaniline. Dermatol. Wochenschr. 64, 409. 1917.

[2]) Die gestrichelten Linien sollen wieder Nebenvalenzkräfte vorstellen.



bei der Gramschen Bakterienfärbung ungezwungen erklären, was in folgendem ausgeführt wird. Die salzsaueren Salze der beiden Farbstoffe Krystallviolett 1 und Neufuchsin 2 stellen typische Vertreter der beiden ähnlich konstituierten Farbstoffgruppen, nämlich der Pararosaniline und Rosaniline dar. Während die beiden erwähnten Farbstoffe an und für sich bei Bakterienfärbungen keine besonderen Unterschiede zeigen, wird durch Hinzugeben von Lugolscher Lösung (Jod, Jodkalium) und nachheriger Entfärbung mit Alkohol (Gramsche Färbung) Krystallviolett vom Neufuchsin leicht unterschieden. Es genügt — wie Unna gezeigt hat — ein Schnitt mit Leprabacillen, um unter dem Mikroskop zu erkennen, welcher von den beiden Farbstoffen vorlag. Bei der Färbung eines Lepraschnittes mit Krystallviolett nach Gram sieht man die Körner des Lutz-Unnaschen Coccothrix wie eine Perlenschnur deutlich hervortreten, während das Neufuchsin unter sonst gleichen Verhältnissen eine einfache Bacillenfärbung ergibt.

Im Krystallviolett konnte das Jod (JH oder JK) entsprechend dem Braunschen Tetramethyldiamido-diphenylmethan sich an die tertiären Stickstoffatome leicht addieren; im Neufuchsin wirken die Kernmethylgruppen „sterisch hindernd" gegen eine solche Addition, weshalb keine oder nur eine geringe Addition eintreten kann. Der Unterschied in der Jodaddition ist — wie Unna früher gezeigt hat — auch im Reagensglas demonstrierbar, wird aber durch die Bacillenausfärbungen und nachherige Jodbehandlung ganz bedeutend auffallender. Das hängt höchstwahrscheinlich mit der lockeren Bindung des ungesättigten Triphenylmethan-Kohlenstoffatoms an das Bacilleneiweiß zusammen, wodurch die Ammonisierungskraft der Stickstoffatome und damit die Addition des Jods (JH, JK) eine Verstärkung erfährt.

Es ist sehr bemerkenswert, daß Unna schon in seiner alten Abhandlung über Rosaniline und Pararosaniline auf eine lockere Bindung zwischen Farbstoff und Bacilleneiweiß aufmerksam macht. Während damals im Zeichen der starren Valenz eine solche Annahme sehr ketzerisch wirken mußte und tatsächlich auch nicht den geringsten Anklang fand, sind uns heute solche lockere — koordinative — Bindungen oder Nebenvalenzen geläufig, und gerade die Triphenylmethanfarbstoffe sind mit ihrem stark ungesättigten Kohlenstoffatom geradezu prädestiniert dafür, was im Formelbilde durch die Strichelung angedeutet ist.

P. G. Unna hat durch seine exakten histologischen Färbungsmethoden als erster gefunden, daß die in Bensolkernen substituierten Methylgruppen (-CH_3) bei chemischen und biochemischen Prozessen eine besondere Rolle spielen, und erst später wurde von P. Ehrlich ihr dystherapeutischer Effekt entdeckt. Heute wissen wir, daß in dem von



Unna entdeckten hindernden Einfluß der CH_3-Gruppe ein gesetzliches chemisches Verhalten von weitreichender Bedeutung vorliegt.

Durch ein besonderes Zusammentreffen und einen eigenartigen glücklichen Zufall ist die alte längst vergrabene Unnasche Rosanilin- und Pararosanilinarbeit wieder ans Tageslicht gezogen und von mir und Franz Klaus richtig gedeutet worden. Herr Professor P. G. Unna hatte die Güte, mir seine Arbeit „Cignolin als Heilmittel der Psoriasis" im Manuskript und verschiedene Sonderabdrücke seiner zahlreichen früheren Arbeiten, darunter auch die „Rosanilin-Arbeit" zu unterbreiten.

Unna schreibt in seiner „Cignolin-Arbeit", daß die therapeutische Verschiedenheit zwischen dem längst bekannten Chrysarobin und dem neuen, von der Firma Bayer u. Co. (Elberfeld) synthetisch dargestellten Cignolin auf dem Vorhandensein einer Methylgruppe (CH_3) in 3-Stellung beruht, indem der Eintritt dieser Gruppe in das Molekül des 1. 8 Dioxyanthranols die geradezu explosiven Eigenschaften dieses Körpers bedeutend abschwächt. Ich machte Herrn Prof. Unna darauf aufmerksam, daß hier ein ganz ähnlicher Fall vorliegt wie bei den Pararosanilinen und Rosanilinen. War es mir und meinem Mitarbeiter F. Klaus auf diese Weise gelungen, Herrn Prof. Unna einen kleinen Dienst zu erweisen, so erhielt ich umgekehrt gleichzeitig durch die Unnasche „Cignolin"-Arbeit einen willkommenen physiologisch-chemischen Beitrag zu meiner damals im Manuskript vorliegenden Arbeit: „Über den Einfluß von Kernsubstitution auf innere Komplexsalze bildende Gruppen", in welcher am Schluß eine Betrachtung über die eventuellen Beziehungen der inneren komplexen Salze zur Immuno-Chemie angegliedert worden war.

Die experimentellen Ergebnisse dieser Arbeit müssen hier kurz erläutert werden, um den folgenden Gedankengang über die Beziehungen der therapeutischen Wirkung komplexsalzbildender Gruppen und ihrer Abhängigkeit von bestimmten Seitenresten, besonders auch von Methylgruppen, verstehen zu können.

Organische Verbindungen, welche befähigt sind, Metalle innerkomplex zu binden, zeigen diesen gegenüber ein selektives Verhalten. Dieses kann durch Substitution beeinflußt werden. Die Erkenntnis dieser Tatsache ist eine Folge meiner experimentellen Untersuchungen mit Nitroso-aryl-hydroxylaminen, welche ich mit Hilfe einer Reihe von Mitarbeitern im Laufe von vier Jahren an dem chemischen Universitätslaboratorium in Zürich ausgeführt habe[1]).

Das Nitroso-phenylhydroxylamin bildet, wie Bamberger und Baudisch[2]) fanden, mit Eisen und Kupfer ganz charakteristische, sog. innere Komplexsalze[3]).

[1]) Ber. d. Deutsch. chem. Ges. **48**, 172ff. 1915.

[2]) Ber. d. Deutsch. chem. Ges. **42**, 3568. 1909.

[3]) Siehe H. Ley, „Die Beziehungen zwischen Farbe und Konstitution". Verl. v. S. Hirzel. Leipzig. 1911.



die sich sowohl durch ihre abnorme Farbe, als auch durch ihre Löslichkeit in organischen Solventien auszeichnen und denen höchstwahrscheinlich folgende Konstitutionsformeln zukommen:

N = N
‖ ⁞
O O   O N
Fe   ⁞
O = N
O O
⁞ ‖
N N

und

N = N   N N
‖ ⁞   ⁞ ‖
O O   O O
Cu

Nitroso-phenylhydroxylamin-Eisen
(tiefrot).

Nitroso-phenylhydroxylamin-Kupfer
(graublau).

Ähnlich starke Komplexität zeigen noch die Titan- und Zirkonsalze des Nitroso-phenylhydroxylamins, während die anderen Salze dieser Säure in variablen Abstufungen die Metalle nur **locker koordinativ** oder **ganz jonogen** gebunden enthalten, was sich schon aus verschiedenen äußeren Eigenschaften der Salze (Farbe, Löslichkeit, analytische Metallreaktionen usw.) erkennen läßt.

Führt man in den Benzolkern des Nitroso-phenylhydroxylamins Seitenreste ein, so verändert sich — wie ich fand — das selektive Verhalten der komplexsalzbildenden Gruppe Metallen gegenüber, und zwar je nach dem chemischen Charakter dieser Reste und auch nach ihrer Stellung im Benzolkern. Während Gruppen wie -Cl, — Br, — NO_2, — CH_3 — OCH_3 rein chemisch keinen auffallenden Einfluß ausüben, bewirken z. B. die folgenden Seitenketten:

$$C \cdot SO_2C_6H_4CH_3\,; \quad -OH\,; \quad -N\begin{matrix}H\\SO_2C_6H_4CH_3\end{matrix}\,;$$

$$-N\begin{matrix}CH_3\\SO_2C_6H_4CH_3\end{matrix}\,, \quad -N(CH_3)_2\,; \quad -C\begin{matrix}O\\H\end{matrix}\,;$$

eine tiefgehende Veränderung der Nebenvalenzbindungskraft der Nitroso-hydroxylamin-Gruppe:

— N = N
‖ ⁞
O O .
H

An einigen hervorstechenden Beispielen sollen diese Verhältnisse klar gemacht werden.

Die Cadmiumsalze der beiden Säuren:

N = N
‖ ⁞
O O
H

I.

und

N = N
‖ ⁞
O O
H
O · $SO_2C_6H_4CH_3$

II.

zeigen ein vollkommen unterschiedliches chemisches Verhalten.

Während das Cadmiumsalz des Nitroso-phenylhydroxylamins (I) ein **gewöhnliches**, in Wasser und Säuren leicht lösliches, dagegen in organischen Lösungsmitteln unlösliches Salz ist, löst sich das Cadmiumsalz des p. Toluolsulfon-



säure(o-nitroso-hydroxylamino-phenyl)-esters (II) in Benzol, Chloroform, Essigäther und Aceton sehr leicht, dagegen nicht in Wasser und nur spurenweise in Alkohol und Äther. Wir sehen hier den typischen Fall, daß eine zur Bildung gewöhnlicher, jonisierter Salze mit einem bestimmten Metall befähigte Gruppe, durch einen Seitenrest im Benzolkern zu einer extremen innerkomplexsalzbildenden Gruppe für dieses Metall werden kann.

Ganz ähnlich verhalten sich die eben erwähnten organischen Säuren I und II gegenüber den Metallen der seltenen Erden; auch hier sind die Salze der Säure I jonisierte Salze, während die Säure II extreme innere Komplexsalze bildet.

Es soll an einem Beispiel gezeigt werden, daß auch geringe chemische Veränderungen in dem Seitenreste selbst den Charakter der komplexsalzbildenden Gruppe verändern können.

Es sind z. B. die Kupfersalze der beiden Säuren

N=N, O O, H, OH — und — N—N, O O, H, —OCH$_3$

o-Oxy-Nitroso-phenyl-hydroxylamin. I. — o-Methoxy-nitroso-phenyl-hydroxylamin. II.

in ihrem chemischen Verhalten außerordentlich voneinander verschieden.

Das graue o. Oxy-Nitroso-phenyl-hydroxylamin-Kupfer I ist in Wasser und in allen organischen Lösungsmitteln leicht löslich und geht beim Erwärmen dieser Lösungen unter Abspaltung von NOH in tiefrot gefärbtes o. Nitrosophenolkupfer

NO, —O, Cu, 2

über.

Das in glänzenden, aluminiumähnlichen Nadeln krystallisierende o. Methoxy-nitroso-phenyl-hydroxylamin-Kupfer ist dagegen in Wasser unlöslich, wohl aber in heißem Benzol, ferner in Chloroform, Essigäther und Aceton leicht löslich. Seine Lösungen sind im Gegensatz zur methylfreien Verbindung außerordentlich beständig.

Aus diesem Beispiel ersehen wir, daß eine verhältnismäßig geringe Änderung im Aufbau der Seitenkette auch gleichzeitig eine Änderung des chemischen Verhaltens der innerkomplexsalzbildenden Gruppe bedingt.

Wir wollen nun an einem weiteren Beispiel den Einfluß ein und desselben Seitenrestes in verschiedener Stellung im Benzolkern zeigen.

Die Kupfer-, Kobalt- und Nickelsalze der folgenden drei Säuren

N=N, O O, H, OH — N=N, O O, H, OH — N N, O O, H, OH

I. — II. — III.

zeigen ein unterschiedliches Verhalten, und zwar sind die erwähnten Metallsalze der Orthosäure (I) in Wasser und allen organischen Lösungsmitteln leicht löslich.



während die Salze der meta-Säure (II) bloß Aceton-Löslichkeit zeigen, während die para-Salze (III) sowohl in Wasser als auch in allen organischen Lösungsmitteln vollkommen unlöslich sind.

Die Lösungen der Salze der Ortho-Säure sind alle unbeständig und spalten, wie das bereits beim Kupfersalz erwähnt wurde, leicht NOH ab, während die meta- und para-Salze vollkommen beständig sind.

Aus diesem Beispiel ersehen wir, daß ein und derselbe Seitenrest, je nach seiner Stellung, im Benzolkern, ein vollkommen unterschiedliches Verhalten auf den im gleichen Molekül sich befindenden, zur Innerkomplexsalzbildung befähigten Rest ausüben kann.

Während wir bisher nur die Wirkung der Seitenreste auf die innerkomplexsalzbildende Gruppe kennengelernt haben, interessiert es uns nun in diesem Zusammenhang, auch das Wesen dieser Wirkung kennenzulernen. Ich will versuchen, meine theoretischen Anschauungen darüber an einem Beispiel zu erläutern.

Von den Kupfersalzen der drei folgenden Säuren:

N=N, O O, H, $-N<^{H}_{SO_2C_6H_4CH_3}$
p-Toluol-sulfuryl-m-amino-nitrosophenyl-hydroxylamin.

N=N, O O, H, $N<^{CH_3}_{SO_2C_6H_4CH_3}$
p-Toluolsulfuryl-N-methyl-m-amino-nitrosophenylhydroxylamin.

N=N, O O, H, $-N<^{CH_3}_{CH_3}$
m-Dimethyl-nitroso-phenyl-hydroxylamin

zeigen I und II schon äußerlich ein sehr verschiedenes Verhalten von III. Während die Salze der Säuren I und II graublau gefärbt sind, ist das o. Dimethylamino-nitroso-phenylhydroxylamin-Kupfer zeisiggrün. Nach meiner Ansicht hängt das unterschiedliche Verhalten von I und II gegenüber III davon ab, daß den Stickstoffatomen der Seitenreste

$$-N<^{H}_{SO_2C_6H_4CH_3} \qquad -N<^{CH_3}_{SO_2C_6H_4CH_3}$$

keine oder höchstens sehr schwache Nebenvalenzkräfte zur Verfügung stehen, während im Seitenrest

$$-N(CH_3)_2$$

starke Nebenvalenzkräfte des Stickstoffatoms ihre besondere Wirkung auf die innerkomplexbildende Nitrosoarylhydroxylamin-Gruppe bzw. auf das darin ringförmig gebundene Metall ausüben. In den gegebenen Formelbildern sind diese Verhältnisse ganz schematisch durch die Anzahl der Strichelungen angedeutet und es soll z. B. die vielfache Strichelung vom — $SO_2C_6H_4CH_3$ - Rest nur andeuten, daß die Nebenvalenzkräfte hier nicht vom dreiwertigen Stickstoff, sondern vom

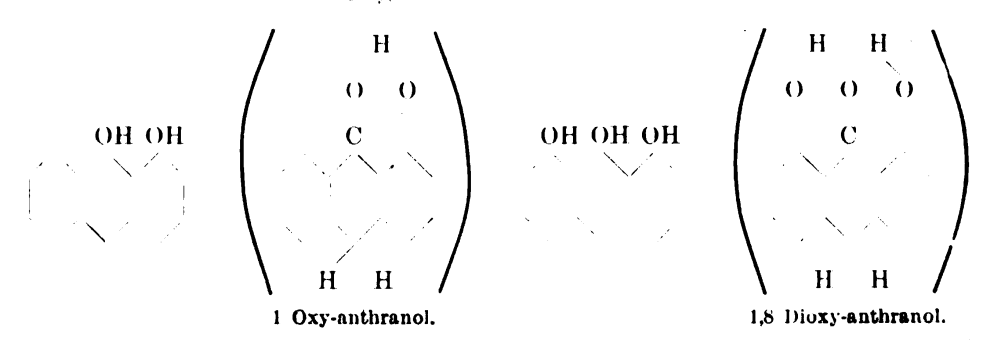
$$SO_2C_6H_4CH_2$$

Rest ausgehen, der durch seine starke chemische Wirkung die freien Valenzen des Stickstoffatomes abgelenkt oder in sich aufgesogen hat.

Da der Seitenwert $-C\langle{}^{O}_{H}$ eine ganz ähnliche Wirkung auf die Nitrosohydroxylamin-Gruppe ausübt als die Toluolsulfogruppe — $SO_2C_6H_4CH_3$, so nehme ich an, daß in erster Linie die von dem doppeltgebundenen Sauerstoff ausgehenden Nebenvalenzen und nicht die des Schwefelatomes für die erwähnten eigenartigen Wirkungen verantwortlich zu machen sind. Die hier erwähnten inneren Metallkomplexsalze der Nitroso-arylhydroxylamine besitzen aber auch ein Molekülbindungs-Vermögen, was sich z. B. am Nitroso-phenylhydroxylamin-Kupfer leicht demonstrieren läßt. Löst man das Salz in Xylol und leitet trockenes Salzsäuregas ein, so bindet sich diese und es entsteht aus dem vorher grauen Salz ein grasgrün gefärbtes. Beim Liegen an der Luft entweicht allmählich die Salzsäure, und es bildet sich das unveränderte graue wieder zurück. Wie ich fand, ändert sich das Molekülbindungsvermögen sowohl mit der Metallnatur als auch mit der Anwesenheit und der Natur der Seitenreste, wodurch eine überaus große Mannigfaltigkeit in der Reaktionsfähigkeit aller dieser Verbindungen erzielt wird.

Die hier an den Nitroso-phenylhydroxylaminen kurz entwickelte Abhängigkeit innerkomplexsalzbildender Gruppen von Seitenresten läßt sich auch auf andere zur Komplexsalzbildung befähigte Gruppen übertragen, und in einer Abhandlung, betitelt „Zur Theorie der Farblacke"[1]), habe ich an vielen Beispielen in der o-Oxyazofarbstoffgruppe gezeigt, daß längst bekannte Tatsachen über die Bedeutung gewisser Seitenreste auf die Beizkraft (Innerkomplexsalzbildung) dieser Farbstoffe, sich zwanglos in mein System einreihen lassen.

Wir kommen nun wieder zu der Unnaschen Cignolinarbeit zurück, die nach meiner Ansicht auch hier herein gehört. Aus den Unnaschen Arbeiten geht hervor, daß aus einer großen Reihe von Anthranolen nur die beiden Verbindungen von der Formel:



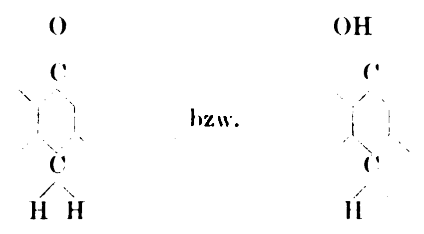
1 Oxy-anthranol. 1,8 Dioxy-anthranol.

eine auffallend starke antipsoriatische Wirkung zeigen, also jene, in welchen die Hydroxylgruppen zu dem Brückensauerstoffatom benachbart sind. Aus den P. Pfeifferschen Untersuchungen über die Farblacke des Alizarins wissen wir aber, daß gerade nur die zu den Carbonylen orthoständigen Hydroxyle für die Innerkomplexsalzbildung maßgebend sind, und so ergibt sich daraus eine interessante Übereinstimmung der Fähigkeit zur Innerkomplexsalzbildung und zum antipsoriatischen Effekt.

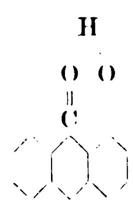
[1]) Zeitschr. f. angew. Chemie, **30**, 133. 1917.



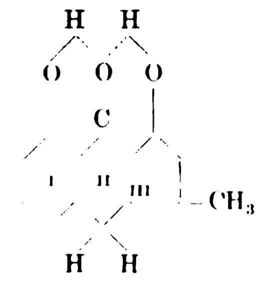
Daneben macht sich aber bei dem chemotherapeutischen Effekt des Cignolins — wie aus den Unnaschen Arbeiten hervorgeht — noch der ganz besondere Einfluß der „Brücke“:



bemerkbar. Die labile Atomkonfiguration der „Brücke“ ist ganz besonders sauerstoffbegierig und oxydiert sich an der Luft, besonders rasch in schwach alkalischen Medien, unter gleichzeitiger Bildung von Wasserstoffsuperoxyd oder in Gegenwart leicht oxydabler organischer Verbindungen zu anderen Peroxyden (z. B. Ölsäureperoxyd), was in den erwähnten Unnaschen Arbeiten ausführlich dargestellt ist. Den chemotherapeutischen Effekt des Cignolins erblicke ich nun in einer Kombination der Wirkungen der innerkomplexsalzbildenden Gruppe (Haftgruppe) seines Moleküles,



mit der leicht oxydablen und wieder leicht reduzierbaren „Brücke“ (Funktionsgruppe). In der methylhaltigen, chemotherapeutisch schwächer wirkenden Verbindung, dem Chrysarobin, wird nun aller Wahrscheinlichkeit nach sowohl die Haftgruppe, als auch die Funktionsgruppe durch die negativ wirkende CH_3-Gruppe antireaktiv beeinflußt, *höchstwahrscheinlich weil Nebenvalenzen von dem Brückensystem und der damit zusammenhängenden Haftgruppe abgelenkt werden*, was symbolisch folgendermaßen angedeutet werden soll:



Die durch den Benzolkern III hindurchgehende, gestrichelte Linie soll andeuten, daß von der Brückencarbonylgruppe durch die CH_3-Gruppe chemische Kräfte abgezogen bzw. neutralisiert werden.

Das ganze System wird dadurch, wenn ich mich so ausdrücken soll, versteifter, und die Reaktionsfähigkeit nimmt gegenüber der methylfreien Verbindung erheblich ab.

Man ersieht, daß durch Kombination der Unnaschen Befunde mit meinen hier kurz skizzierten experimentellen Ergebnissen und theoretischen Anschauungen über Vorgänge der Komplexsalzbildung und über die sogen. „sterische Hinderung" ein Einblick in das physiologisch-chemische Wirken einer in der Natur vorkommenden verhältnismäßig einfach zusammengesetzten chemischen Verbindung, dem Chrysarobin, gemacht werden konnte, wodurch ein wichtiger Beitrag zu dem Kapitel „Chemische Konstitution und chemotherapeutische Wirkung" geliefert wurde.

Über den therapeutischen Effekt, d. h. über die antipsoriatische Wirkung des Cignolins bzw. Chrysarobins sind von Unna ausführliche Studien gemacht worden, die man in seiner außerordentlich anregenden Schrift „Cignolin als Heilmittel der Psoriasis"[1]) nachlesen möge. Unna legt dort überzeugend dar, daß Cignolin im besten Wortsinn das ist, was die alten Therapeuten ein „Alterans" nannten, ohne sich über das Wie den Kopf zu zerbrechen. Durch Cignolin wird den kranken Hautstellen durch Ölsäureperoxydbildung dauernd Sauerstoff zugeführt, den es aus der Atmosphäre oder aus Gewebsflüssigkeiten aufnimmt und in aktivierter Form über das Vehikel Ölsäure wieder an den erkrankten Stellen abgibt.

Zu den hier erwähnten Erklärungsversuchen, welche sich mit der Beziehung der chemischen Konstitution des Cignolins und seiner therapeutischen Wirkung befassen, möchte ich noch folgendes hinzufügen: Ich halte es nicht für ausgeschlossen, daß das Cignolin beim tieferen Eindringen in die Haut, mit Eisen (Eisenjonen oder Eisenkomplexjonen) — höchstwahrscheinlich unter gleichzeitiger Zersetzung des roten Blutfarbstoffes — ein komplexes Eisensalz bildet, welches nun ganz ähnlich wie eine Oxydase wirken kann. Es zieht aus der umgebenden Gewebsflüssigkeit begierig Sauerstoff an, und zwar sowohl mit Hilfe der autoxydablen organischen Reste seines eigenen Moleküles, als auch infolge der Oxydulform des zentralen Eisenatomes. Dadurch wird der in der Gewebsflüssigkeit gelöste Sauerstoff aktiviert und wirkt auf die Umgebung kräftig oxydierend. Gleichzeitig bildet sich auch Wasserstoffsuperoxyd, durch welches das durch Oxydation entstandene komplexe Ferrisalz wieder zum Ferrosalz reduziert wird.

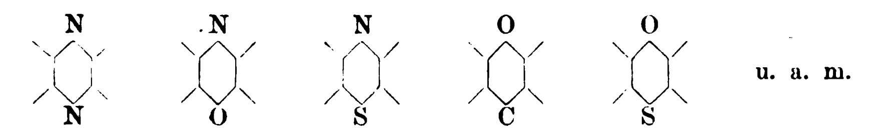
Daß ein mit Sauerstoff beladenes komplexes Eisensalz auch ähnlich wie eine schwache Peroxydase wirken kann, läßt sich — wie ich fand

[1]) Verlag v. Leop. Voß, Leipzig. 1916.

— sehr schön mit einer, einige Stunden an der Luft gestandenen, wäßrigen Prussoammoniaknatriumlösung $\left[Fe\begin{smallmatrix}OH_2\\Cy_5\end{smallmatrix}\right]Na_3$ demonstrieren. Eine solche Peroxydsauerstoff enthaltende Lösung färbt ein Gemisch von Benzidin + H_2O_2 blitzartig blau, während eine frisch hergestellte Lösung zunächst keine Veränderung bedingt und erst nach und nach Blaufärbung des Benzidin-H_2O_2-Gemisches eintritt. Ich glaube, daß das Cignolineisensalz in chemischer Hinsicht z. T. ganz ähnlich wie der Blutfarbstoff selbst wirken wirkt, denn es kommt ihm die Fähigkeit der primären lockeren Bindung und darauffolgenden Aktivierung von Sauerstoff zu, gleichzeitig wird aber durch das parallel entstandene Wasserstoffsuperoxyd die durch die Sauerstoffbindung gebildete Ferriverbindung wieder zu Ferrostufe reduziert, wodurch das Spiel von neuem beginnt. Das Cignolin hat gegenüber den anderen therapeutisch wichtigen Oxyphenolen (z. B. Brenzkatechin, Pyrogallol) den großen Vorteil, daß sein Molekül durch die Autoxydation nicht zerstört wird, sondern daß nur die „Brücke“ in Mitleidenschaft gezogen wird. Dieses so entstandene Oxydationsprodukt kann aber durch Ferrojonen oder andere Reduktionsmittel wieder zu der ursprünglichen Verbindung reduziert werden (ganz ähnlich wie Anthrachinon zu Anthrahydrochinon), welcher nun aufs neue die Fähigkeit der Autoxydation zukommt. Diese Fähigkeit der „Brücke“ des Cignolins



und auch noch anderer „Brücken“, so z. B. der folgenden:



hat durch die Unnaschen Arbeiten eine weittragende physiologisch-chemische Bedeutung erlangt und steht damit z. B. auch die chemotherapeutische Wirkung des Methylenblaus oder des Trypaflavins in engem Zusammenhang. Ferner gehört, wie ich glaube, in dieses Gebiet auch die chemotherapeutisch eminent wichtige Wirkung der Salicylsäure und ihrer Derivate. Die Salicylsäure dürfte zunächst mit labilen Gruppen des Eiweißmoleküles oder mit Abbauprodukten derselben unter Bildung solcher „Brücken“ reagieren, worauf die beim Cignolin erwähnte Sauerstoffmobilisierung erfolgt. Solche H_2O_2



und aktiven Sauerstoff bildenden Verbindungen wirken also stets reduzierend und oxydierend zugleich, insbesondere dürfte dem Blutfarbstoff sofort der Sauerstoff durch die bekannte Katalasewirkung entzogen werden.

Daß organische Verbindungen mit orthoständigen labilen Resten, wie sie in den folgenden Verbindungen vorkommen,

OH, COOH	OH, —C(=O)H	OH, OH	NH_2, —C(=O)H
Salicylsäure. I.	Salicylaldehyd. II.	Brenzcatechin. III.	o-Amino-Benzaldehyd. IV.

O
N=N · ONa
—C(=O)H
V.

u. a. m.

große Affinität zum Eiweißmolekül haben müssen, läßt sich schon aus gewissen Farbreaktionen ersehen. So färben z. B. ortho-Aldehydeverbindungen (z. B. Salicylaldehyd II) die Haut intensiv gelb. Durch ortho-Aldehydo-nitroso-phenylhydroxylamin-Natrium V wird die Haut intensiv grün gefärbt. Daß auch o-Aminobenzaldehyd IV mit der Haut eine chemische Verbindung eingeht, konnte ich folgendermaßen beweisen: Bestreicht man die mit wenig Alkoholäther entfettete Haut (z. B. am Oberarm) mit einer alkoholisch-wäßrigen Lösung von o-Aminobenzaldehyd und läßt hierauf eintrocken, so färben sich diese Stellen mit alkoholischer Eisenchloridlösung intensiv rot, während die Haut unter gewöhnlichen Umständen mit dieser Lösung nur schwache Gelbfärbung zeigt. Auf der geschorenen Haut von lebenden weißen Ratten oder Kaninchen läßt sich diese Farbenreaktion besonders gut demonstrieren. Die tote, erkaltete Haut von Leichen zeigt diese Reaktion nicht, jedoch kann man durch Erwärmung derselben auf Bluttemperatur wieder die Färbung erhalten, während sie auf Papier oder sonstigem Material auch in der Wärme nicht im geringsten entsteht, was darauf hinweist, daß o-Aminobenzaldehyd zuerst in chemische Reaktion mit der Haut getreten sein muß, damit sich mit $FeCl_3$ ein rotes Eisensalz bilden kann.

In einem gewissen Zusammenhang mit diesen Befunden dürfte die von mir[1]) gemachte Beobachtung stehen, daß o-Aminobenzaldehyd mit Glukose (oder anderen Hexosen oder Triosen) in schwach alkalischer

[1]) Biochem. Zeitschr. **89**, 279. 1918.



Lösung in der Wärme unter Bildung von 3 Oxy-chinaldin, (Strukturformel: Benzolring mit CH, C·OH, C·CH_3, N)

reagiert, welche Verbindung mit Eisen tief rotgefärbte, typische Komplexsalze bildet. Am schönsten läßt sich die Reaktion mit einem Traubenzucker-Soda-Destillat, welches Acetol CH_3—CO—CH_2 OH enthält, in Bicarbonat alkalischer Lösung zeigen, weil sich dann das gebildete 3 Oxy-Chinaldin sofort durch die prachtvolle blaue Fluorescenz verrät. Es soll hier gleich anschließend erwähnt werden, daß aus den Versuchen von mir und Baron Hoschek[1]) zu ersehen ist, daß o-Aminobenzaldehyd aus Indol oder aus Tryptophan durch Lichtenergie gebildet werden kann, woraus ich entnehme, daß dieser Aldehyd auch im Stoffwechsel der Pflanzen und höchstwahrscheinlich auch der Tiere eine Rolle spielt.

Da bekanntlich in vielen Pflanzen, z. B. in Robinia-pseudoacacia L., Anthranilsäure-Methylester gefunden wird, so wird diese Vermutung noch gestützt.

Wenn wir die Beispiele zusammenfassen, so ersehen wir — was ja bewiesen werden sollte — daß reaktionsfähige Gruppen wie —OH; —NH_2; —$C\langle^{O}_{H}$; —COOH **in Ortho- oder Peri-Stellung im Benzolkern, zu gewissen Resten des Eiweißmoleküles oder zu Bausteinen desselben große chemische Affinität besitzen,** ja daß derartige ortho-Kombinationen mit den erwähnten Seitenresten direkt aus Eiweißabbauprodukten durch Abbau gebildet werden können und wir deshalb Verbindungen wie o-Aminobenzaldehyd oder Salicylaldehyd bzw. Salicylsäure nicht nur im pflanzlichen, sondern auch im tierischen Stoffwechsel zu suchen haben werden.

Mit dieser Erkenntnis schwindet aber das Auffallende der von mir zuerst gemachten Annahme, daß sich Salicylsäure im tierischen Organismus oder auf der Haut mit bestimmten Gruppen des Eiweißmoleküls (vielleicht auch mit Eisenkomplexjonen des Hämoglobins) primär chemisch verbindet, worauf erst eine kräftige biologische Reaktion eintritt. Die weitere Salicylsäurewirkung dürfte nun, wie bereits erwähnt, ganz ähnlich vor sich gehen, wie ich es in Anlehnung an die Unnasche Meinung im Falle des Cignolins geschildert habe. Es scheint im großen und ganzen eine fermentartige Sauerstoffwirkung zu sein, welche darin wurzelt, daß der in den Gewebsflüssigkeiten vorhandene gelöste Sauerstoff aktiviert und zu kräftiger Oxydation befähigt wird, während die vom Sauerstoff befreite Gewebsflüssigkeit aufs neue Luftsauerstoff aus der Umgebung aufnimmt. Die begierige Aufnahme von Luftsauerstoff durch sauerstofffreie (gasfreie)

[1]) Ber. d. Deutsch. chem. Ges. **49**, 2579. 1916.

7*

wäßrige Flüssigkeiten oder Wasser selbst ist meiner Ansicht nach ein chemischer Prozeß, den man direkt mit den stärksten elektrischen oder magnetischen Anziehungen vergleichen muß. Neben dieser Oxydationswirkung tritt noch die durch naszierendes H_2O_2 bewirkte Reduktionswirkung auf. Durch meine hier gegebenen Ausführungen ist natürlich die Salicylsäurewirkung noch nicht vollkommen geklärt, aber es ist ein Wegweiser gegeben worden, nach welchen Gesichtspunkten eine weitere Erforschung durch Histologen, Chemiker und Biologen erfolgen sollte. Bisher sind meines Wissens über die chemotherapeutische Wirkung der Salicylsäure keine Hypothesen bekannt geworden.

Über die Poikilodermia atrophicans vascularis.

Von
Professor Dr. **Bettmann** (Heidelberg).

Mit 2 Textabbildungen.

Das eigenartige Krankheitsbild, dem Jacobi[1][2]) die Bezeichnung Poikilodermia atrophicans vascularis gegeben hat, ist noch nicht genügend geklärt. Die überaus spärlich gebliebene Kasuistik reicht bei weitem nicht aus, grundsätzliche und wichtige Streitfragen zu erledigen, auf die Jacobis Fall aufmerksam machen konnte. Eine eigene Beobachtung, die den folgenden Ausführungen zugrunde liegt, möge dartun, wie wünschenswert es ist, weiteres Material zu sammeln. Wir möchten die Erkrankung nicht einfach als Rarität werten, sondern von ihr aus Ausblicke gewinnen und allgemeineren Gesichtspunkten gerecht werden.

An ausführlich publizierten Beobachtungen liegen vor:

Abgesehen von dem Falle Jacobis und dem Falle von Petges und Cléjat[3]), auf den J. selbst als auf eine sehr ähnliche, wenn auch nicht identische Krankheitsform verwiesen hat, nur die Fälle von Zinßer[4]), R. Müller[5]), Glück[6]), Bruck[7]).

Die Patientin R. Müllers wurde von Finger 1913 auf dem Kongreß der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft in Wien demonstriert[8]). In der Diskussion wurde von Jadassohn[8]) und von Weidenfeld[8])

[1]) Jacobi, Fall zur Diagnose (Poikilodermia vascularis atrophicans u. Diskussionsbemerkungen von Ehrmann, Jadassohn, Kreibich, Arndt). Verhandlungen des 9. Kongresses der Dtsch. Dermatol. Gesellsch. (Bern), Berlin 1907. S. 321ff.

[2]) Jacobi, Poikilodermia atrophicans vascularis. Ikonographia Dermatologica Fasc. III, 1908.

[3]) Petges et Clejat, Sclerose atrophique de la peau et myosite generalisée Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1806.

[4]) Zinßer, Atrophia cutis reticulariscum pigmentatione, dystrophia unguium leukoplakia oris (Poikilodermia atrophicans vascularis Jacobi). Ikonographia Dermatol. Fasc. V. 1910.

[5]) R. Müller, Atrophodermia erythematodes vascularis. Dieses Archiv **109**.

[6]) Glück, Dermatitis atrophicans reticularis mit mucinöser Degeneration der kollagenen Fasern. Ibid. **118**.

[7]) Bruck, Über Poikilodermia atrophicans vascularis. Dermatol. Wochenschrift **68**, 369.

[8]) Siehe dieses Archiv, **9**, 171 u. Diskussionsbemerkungen von Blaschko, Jadassohn, Weidenfeld.



je ein Fall erwähnt, der dem gleichen Krankheitsbild entsprechen könnte. Sonst finden sich nur noch kurze Literaturhinweise auf Demonstrationen von Schramek[1]), Scholtz[2]), und Jadassohn[3]). Bei den beiden letzten Fällen ist die Diagnose fraglich.

Auf eine genaue Wiedergabe der Befunde dieser Autoren mag uns die Schilderung unseres eigenen Falles verzichten lassen. Wir werden uns auf die Hervorhebung von Übereinstimmungen, Ergänzungen und Abweichungen beschränken dürfen, die sich aus den einzelnen Beobachtungen ergeben.

Unser Patient, der 28jährige Drechsler K. S., ist am 27. VIII. 1919 in unsere ambulante Beobachtung getreten; in klinischer Beobachtung stand er vom 16. II. bis 10. III. 1920.

Anamnese: Eltern und ein 18jähriger Bruder gesund; zwei andere Geschwister in früher Kindheit gestorben. Nichts von Tuberkulose. Patient selbst war bis zu seiner Militärzeit nie ernstlich krank. Im Januar 1915 eingezogen. Im Felde seit Mai 1915. Den ganzen Winter 1915/16 in Rußland, fast die ganze Zeit in kalten und feuchten Unterständen. Im Frühjahr 1916 kam Pat. ins Lazarett wegen Furunkulose. Dem behandelnden Arzte fielen an der Haut des Kranken trockene bräunlich verfärbte Flecken auf, die sich erst in der letzten Zeit entwickelt haben mußten. Diese Flecken haben sich in der nächsten Zeit noch vergrößert und vermehrt, wurden allmählich stabil. Sie verursachten zeitweise dem Kranken ein unbestimmtes unangenehmes Gefühl namentlich bei ungeschicktem Druck. Kein eigentliches Jucken. Niemals Schwellungen des Gesichts oder der Extremitäten. Mai 1917 Schleimbeutelentzündung am linken Ellbogen. Februar 1918 Muskelrheumatismus. Der Kranke fühlt sich seit seiner Erkrankung auffallend matt und „gehemmt"; der linke Arm und das linke Bein seien besonders schwach geworden; bei der Arbeit ermüdet er auffallend schnell. Sehr starke Schweiße bei körperlichen Anstrengungen.

Status: Aus den militärischen Papieren des Mannes ist die Entwicklung des Leidens in seinen feineren Einzelheiten leider nicht genügend zu ersehen; es ist so begreiflich, daß „Kleinigkeiten" und Besonderheiten, die uns interessieren, nicht sonderlich beachtet wurden. Der zuerst im August 1919 von uns erhobene Befund hat seitdem keinerlei beachtenswerte Veränderungen erfahren.

Status: Mittelgroßer Mann in mittlerem Ernährungszustand, mit dürftiger Muskulatur. Mageres Gesicht, die Jochbogen stark vorspringend, Wangen eingefallen, spitze kleine Nase, Nasolabialfalten verstrichen. Eigenartiger Gesichtsausdruck, bedingt durch das Zusammenwirken verschiedener Faktoren. Maskenartig müde Starre und Unbewegtheit, auch beim Sprechen und Lachen. Haarwuchs spärlich bei trockener schilfernder Kopfhaut. Augenbrauen kaum angedeutet. Linke Schnurrbarthälfte deutlich schwächer entwickelt als rechte. Am Kinn links eine etwa talergroße glatte, vollkommen haarlose runde Stelle. Der Kranke weiß bestimmt anzugeben, daß diese Behaarungsverhältnisse von jeher so bestanden haben. Beide Ohren stark abstehend, auffallend klein, das linke Ohr direkt verkrüppelt, die Leisten des Helix und Anthelix rechts dürftig, links kaum angedeutet. Hier auch kein Ohrläppchen. Die linke Lidspalte ist enger als die rechte; keine ausgesprochene Ptosis. Kein Lidödem. Haut der Nase und der Wangen mäßig stark bräunlich pigmentiert und von zahlreichen

[1]) Ibidem **115**, 394.

[2]) ibidem **117**, 877.

[3]) Dermatol. Wochenschr. **63**, 714.



feinen Teleangiectasien durchzogen. Abgesehen von einigen Furunkelnarben zeigt die Haut am Rumpf und den proximalen Teilen der oberen und unteren Extremitäten auffallende Veränderungen. Es handelt sich um eine herdweise Veränderung: über Zahl, Lagerung, Größe und Form dieser Herde kann Schema 1 und 2 so weit Auskunft geben, daß sich eine genaue Schilderung in dieser Hinsicht erübrigt. Die Herde sind teils rundlich, teils unregelmäßiger begrenzt, sie treten verschieden stark hervor und heben sich verschieden stark von der Umgebung ab. Die größeren Herde am rechten Schulterblatt, an der linken Seite und am rechten Oberschenkel weisen keine in sich gleichmäßig starke Veränderung auf, doch keineswegs so, daß etwa die zentralen Teile am stärksten hervortreten. Auch dies ist aus dem Schema ersichtlich. Eine symmetrische Anordnung ist nur ungefähr erkenntlich. Im ganzen ist, abgesehen von dem großen Herd am rechten Oberschenkel, die linke Seite eher stärker beteiligt.

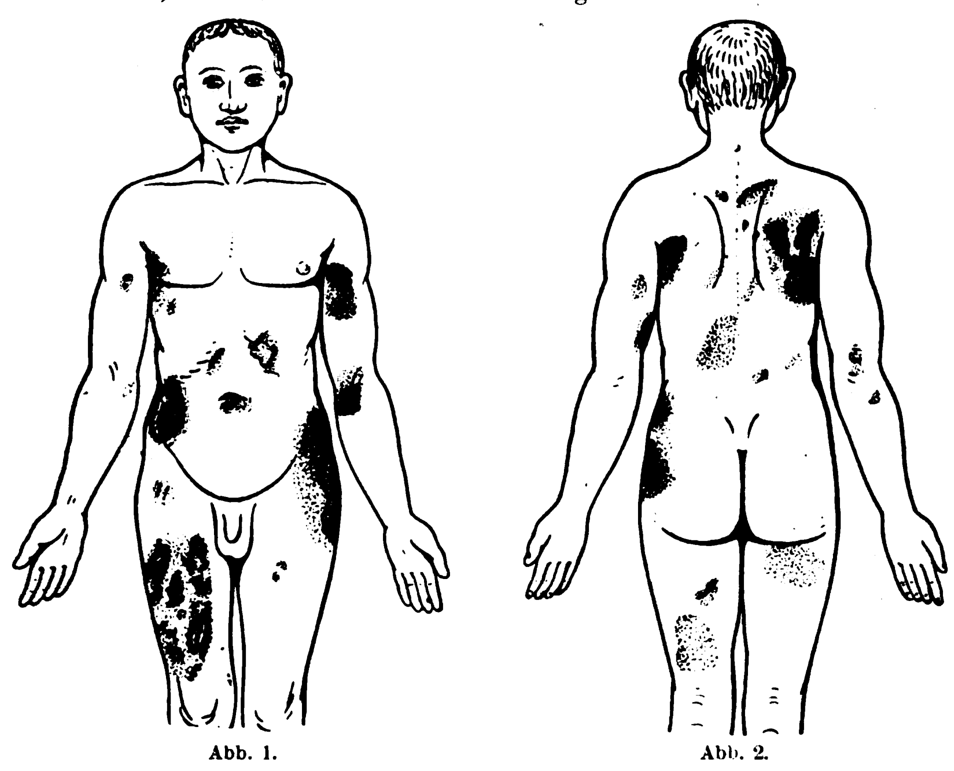


Abb. 1. Abb. 2.

Sehen wir davon ab, daß es sich im Falle Jacobis um eine mehr diffus verbreitete Hautveränderung handelt, so entspricht die Art der Hautaffektion ganz auffallend den Abbildungen, die Jacobi in der Ikonographie von seinem Kranken veröffentlicht hat. Auch seine Schilderung des Befundes kann ich im wesentlichsten nur wiederholen. „Die Haut ist atrophisch verändert; die einzelnen atrophischen Flecken von wechselnder Größe sind teils von dunklen Pigmentierungen, teils von einer hellroten bis lividen Marmorierung eingerahmt, innerhalb deren sich zahlreiche Teleangiectasien vorfinden (dagegen keine capillären Blutungen, die J. hier und da sah). Im Inneren der atrophischen Stellen treten die Follikel als stecknadelkopfgroße, scharf begrenzte rotbraune Punkte hervor. Es entsteht so ein sehr eigenartiges Bild, das am meisten den Hautveränderungen nach einer abgelaufenen intensiven Röntgenverbrennung ähnelt". Eine besondere Spannung der Haut, wie sie Jacobi erwähnt, fehlt in unserem Falle. Die ver-



dünnte Haut ist überall leicht verschieblich. Nirgendwo eine Spur von Sklerosierung nachweisbar.

Unter Glasdruck sind je nach der Stärke des Drucks die einzelnen retikulären Systeme, welche die Poikilomorphie der Herde bedingen, besonders gut sichtbar zu machen. Aber auch die nicht grob veränderte Haut des Rumpfes ist nicht völlig normal. Namentlich in der ganzen Ausdehnung der mittleren Rückenpartien ist die Haut andeutungsweise verdünnt, abnorm leicht fältelbar und leicht schilfernd. Die distalen Teile der Extremitäten und besonders die Hände sind nicht beteiligt. Zwischen den Fingern bsteht eine Andeutung von Schwimmhautbildung, stark ausgeprägt zwischen dem Mittelfinger und vierten Finger beiderseits. Die Nägel sind auffallend kompakt.

Keine grobe Sensibilitätsstörung. Nur an den stark veränderten Herden gibt der Patient bei Erhebung einer Hautfalte an, eine scharf abgrenzbare leichte schmerzhafte Empfindung zu verspüren. Spitz und stumpf wird an diesen Stellen nicht immer gut unterschieden.

Die Wangenschleimhaut zeigt feine grauliche netzartige Zeichnungen ohne Rötung. Auffallend starke Gefäßnetze an der Schleimhaut des weichen Gaumens. Gebiß mangelhaft. Innere Organe intakt. Keine Struma. Blutdruck normal. Kein pathologisches Blutbild.

Besondere Beachtung verdient der Befund am Muskelsystem. Die genaue von Herrn Prof. Steiner und Dr. Slauk vorgenommene neurologische Untersuchung zeigt folgendes:

Muskulatur im ganzen rechts etwas besser ausgebildet als links (Supra- und Infraspinatus, Arm, Bein). Auffallende Schlaffheit der Muskulatur und Langsamkeit und Energielosigkeit aller Bewegungen; matter Gang. Im Verhältnis zur Stärke der Muskulatur rohe Kraft in Armen und Beinen herabgesetzt. Händedruck beiderseits wenig kräftig. Geschlossene Faust zu öffnen wird beiderseits auffallend langsam ausgeführt.

Rasche Ermüdbarkeit. Beanspruchung einzelner Muskelgruppen (geprüft am Arm Deltoides und Biceps, am Bein Adduktoren, Quadriceps, Wade) ergibt schon nach kurzdauernden Kontraktionen völliges Erlahmen ähnlich der Erscheinung bei der Myasthenie. Elektrisch gelingt der Nachweis der myasthenischen Reaktion nicht (geprüft am Deltoideus). Mechanisch ziemlich prompte Klopferregbarkeit der Muskeln, wenn auch nicht derart kurz wie normal. Elektrisch: indirekte Erregbarkeit der Muskeln vom Nerv aus gut. Direkte galvanische Muskelerregbarkeit herabgesetzt, Zuckungen nicht normal prompt. Keine Umkehr des Zuckungsgesetzes. Keine ausgesprochene myotonische Reaktion, weder mechanisch noch elektrisch.

Sehnenreflexe meist etwas schwach. Bauchdeckenreflexe beiderseits stark abgeschwächt. Keine ataktischen Erscheinungen. Stehen auf einem Bein links entschieden schlechter möglich als rechts. Keine psychischen Störungen.

Augen: Abgesehen von der schon erwähnten Lidspaltendifferenz linksseitige Pupillenerweiterung. Aber normale Reaktion. Leichte Insuffizienz der Recti interni. Sonst nichts Besonderes.

Ohrenuntersuchung: Kein pathologischer Befund. Im ganzen erinnert der neurologische Befund vor allem an Myasthenie und Myotonie. Doch läßt sich schließlich nur eine auffallende Adynamie des Muskelsystems diagnostizieren.

Die von Herrn Privatdoz. Dr. Gans vorgenommene histologische Untersuchung der erkrankten Haut hat im wesentlichen folgendes ergeben:

Hornschicht im großen und ganzen nicht verstärkt. Nur an einzelnen Stellen finden sich Hornpfropfbildungen in den Ausführungsgängen der Follikel. Ver-



einzelt zeigen die Zellen der Hornschicht noch erhaltene und färbbare Kerne bei gleichzeitiger Verdickung der Hornschicht. Solcher umschriebener Parakeratose entspricht im Papillarkörper die noch zu beschreibende entzündliche Veränderung. Daneben besteht solche Cutisveränderung auch an Stellen, wo die Hornschicht normal erscheint. Immerhin ist die gegenseitige Beziehung der beiden Veränderungen nicht von der Hand zu weisen.

Epidermis im Ganzen deutlich verschmälert, das normale Reteleistensystem an den meisten Stellen völlig verstrichen. Hier zieht die Epidermis in 6—8 Zelllagen in einem gerade gestreckten Band über den gleichfalls verstrichenen Papillarkörper hin.

Dieser selbst wird von stellenweise mächtigeren Zellinfiltraten eingenommen. Sie umscheiden z. T. die sehr stark erweiterten Gefäße nach Art von Cylindern. Diese Infiltrate beschränken sich auf den Papillarkörper und die obersten Abschnitte der Cutis und bestehen fast ausschließlich aus Lymphocyten und fixen Bindegewebszellen. Leukocyten und Plasmazellen sind nicht festzustellen. Dagegen finden sich Mastzellen mit auffallend starken Verzweigungen der Protoplasmaleiber. Daneben pigmentierte Bindegewebszellen in ziemlicher Zahl. Ihr Pigment hat im polychromen Methylenblau-Präparat eine hell- bis grasgrüne Farbe. Die Endothelien der erweiterten Gefäße scheinen an den Veränderungen nicht beteiligt; im Inneren finden sich Lymphocyten und ganz vereinzelte Leukocyten. Außerdem sieht man sehr stark erweiterte Gefäßlumina ohne Inhalt und mit einer im Vergleich zum Gefäßlumen sehr zarten Endothelwand. Anscheinend erweiterte Lymphspalten. Wo die Zellinfiltrate größere Ausdehnung gewonnen haben, zeigt die im übrigen regelmäßig aufgebaute Cylinderzellenschicht des Stratum basale Auflockerungserscheinungen. Der Zellverband ist gelöst, die einzelnen Cylinderzellen haben an Volum zugenommen und zeigen vakuolenartige Bildungen, wie sie Glück am Schleimhautbefunde seines Falles beschrieben hat. Die Zellinfiltrate, die in ihrem Gesamtaufbau lebhaft an die Veränderungen beim Lupus erythematodes erinnern, sind nicht kompakt zusammengefügt, sondern ganz locker aufgebaut. Das ganze macht den Eindruck eines weitmaschigen Netzwerkes, in das die zelligen Elemente-Lymphocyten, Bindegewebszellen, Pigmentzellen und Mastzellen — eingestreut sind.

Dieses eigenartige schwammartige Netzwerk verrät im Orceinpräparat weitgehende Veränderungen des kollagenen und elastischen Gewebes. Die Elastica sind in den Infiltraten nahezu vollständig geschwunden; wo sie noch andeutungsweise bestehen, bilden sie ein zartes zerrissenes Netzwerk. Ganz besonders charakteristisch ist das Verhalten des elastischen Gewebes zu saurem Orcein. Während sonst durchschnittlich die Färbung in 12—24 Stunden erreicht wird, müssen die Präparate hier 6—8 Tage in der Farblösung bleiben, ehe ein einigermaßen vollständiges Bild zustande kommt. Diese Degenerationserscheinungen der Elastica finden sich nicht nur in dem Bezirk, der die entzündlich-proliferativen Prozesse zeigt, sondern durch die ganze Tiefe der Cutis und Subcutis hindurch bis zur Schnittgrenze. Wenn hier auch die einzelnen Fasern naturgemäß eher stärker gezeichnet erscheinen als in den oberen Gewebsschichten, so ist doch gerade dadurch die Rarefikation noch auffallender. Statt eines zusammenhängenden, vielfach verschlungenen Netzwerks ergibt sich ein aus einzelnen Fasern bestehendes Gefüge; die Fasern sind nur sehr kurz und wie abgerissen; wir haben ein weitmaschiges zerrissenes Netz vor uns.

In Schnitten, die nach Unna auf Elacin gefärbt sind, finden sich die charakteristisch geschwungenen Elacinfasern in grünen bis blauen stielrunden Bündeln zusammenliegend in reichlicher Menge. In demselben Maße ist das kollagene Gewebe an den Degenerationserscheinungen beteiligt. Sind die Veränderungen

auch nicht so auffallend zu Gesicht zu bringen wie die der Elastica, so läßt sich doch die Störung an dem grobscholligen, vielfach in Bruchstücken daliegenden Gewebe deutlich erkennen.

Mucinöse Degeneration des Bindegewebes, wie sie Glück feststellen konnte, fehlt in unserem Material (Färbung mit polychromem Methylenblau, Ehrlichs Triacid, Thionin und Toluidinblau). Auch die von List angegebene Reaktion auf Schleimgewebe mit angesäuertem Eisenchlorid und Ferrocyankalium fiel negativ aus.

Die geschilderte Hautveränderung steht nach ihren klinischen Symptomen, ihrem histologischen Bilde und ihrer Entwicklung in genügend guter Übereinstimmung mit den bisherigen Beobachtungen der Poikilodermia atrophicans vascularis Jacobi, um eine vorläufige Zusammenfassung mit diesen Fällen zu gestatten. Ja sie entspricht dem Befunde Jacobis in ausgezeichneter Weise. Es handelt sich um eine Atrophodermie von ganz bestimmten in Jacobis Bezeichnung ausgedrückten Charakteren, die einen bestimmten langsamen Verlauf nimmt, sich bei jugendlichen Individuen (vorwiegend Männern) entwickelt[1]), in den meisten bisher beobachteten Fällen mit einer Schleimhautveränderung einhergeht. Auf Verkuppelungen mit Befunden am Muskelsystem werde ich noch besonders zurückkommen.

Histologisch ergeben sich neben den degenerativen Veränderungen im Korium entzündliche Erscheinungen, die zunächst eine genügende Übereinstimmung besitzen.

Gewiß finden sich auch bei den einzelnen Fällen Unterschiede. Zinßer betont, daß für seine Fälle die Schilderung Jacobis besser als die gegebenen Abbildungen passe. In der Tat erweckt auch das von Zinßer in der Ikonographie veröffentlichte Bild einen abweichenden Eindruck. Die Erkrankung kann sich augenscheinlich je nach dem Einzelfalle mehr herdweise oder mehr diffus entwickeln. Vor allem ergeben sich Lokalisationsunterschiede. So ist in unserem Falle die Haut der Hände, die sonst zumeist mitbefallen war, unbeteiligt. Die Gesichtshaut unseres Patienten weist im Gegensatz zu anderen Fällen keine atrophischen Veränderungen auf. Ebenso fehlt das Lidödem, das in anderen Fällen besonders hervorgehoben wird, wobei Glück noch die Wandelbarkeit betont. Der Befund an der Mundschleimhaut ist nicht in allen Fällen nachgewiesen. Alles das sind aber keine Punkte von so entscheidender Bedeutung, daß sie an sich einer Zusammenfassung der Fälle im Wege ständen. Das gleiche gilt von Besonderheiten des histologischen Bildes wie etwa der mucinösen Degeneration der kollagenen Fasern, die Glück in seinem Falle nachweisen konnte.

Wo ist nun aber diese Dermatose einzureihen? Schon die Demonstration des Falles von Jacobi auf dem Berner Kongreß erwies die Ver-

[1]) Im Falle Schrameks (l. c.) handelt es sich um ein Kind, bei dem die Erkrankung schon etwa im 4. Lebensjahre aufgetreten war.

schiedenheiten der Auffassung. Jadassohn wollte den Fall am ehesten zur Sklerodermie rechnen, Kreibich hielt die Affektion für ein atrophisierendes Erythem, das am besten mit Lupus erythematosus corporis übereinstimme, Arndt wollte den Fall als einen disseminierten Lupus erythematosus auffassen, während Jacobi selbst die Affektion als Erkrankung sui generis betrachtete. Die differentialdiagnostischen Erwägungen, die sich hier ergaben, kehren begreiflicherweise bei allen folgenden Beobachtungen wieder. Eine Einheitlichkeit der Auffassung ist nicht erreicht. Bei dem Falle Müller-Finger hat Blaschko auch die Möglichkeit einer zur Atrophie führenden Form der Erythrodermie pityriasique in Betracht gezogen. (Von einer Radiodermie kann natürlich nicht die Rede sein; in keinem der Fälle hatte eine Röntgenbestrahlung stattgefunden.)

Die Poikilodermia atrophicans vascularis zeigt eine Mischung von Einzelkomponenten (Atrophie, Pigmentierung, Teleangiektasien usw.), die sich beim Lupus erythematodes wie bei der Sklerodermie wiederfinden können. Bei beiden Krankheitsbildern finden sich Sonderformen, die eine Angliederung besonders rechtfertigen könnten.

Eine Hinüberleitung zum Lupus erythematodes oder eine restlose Einreihung wäre durch jene Typen nahegelegt, die Thibierge als „Lupus erythematodes à forme d'atrophodermie en plaques" bezeichnet hat (Annales de Dermatologie 1905). Ich brauche hier weder Thibierges Darlegungen und Begründungen zu wiederholen noch ausführlicher auf die Diskussionen einzugehen, die sich an Typen knüpfen, die für Thibierges Meinung herangezogen werden konnten. Wir wollen uns hier darauf beschränken, zu betonen, daß „eine Atrophodermie en plaques", bei der die Läsionen an Epidermis und Drüsen auf ein Minimum reduziert sind und bei der die Veränderungen, die sich fast ausschließlich aufs Derma beziehen, ohne lebhafte entzündliche Reaktion zur Hautatrophie und speziell zur Atrophie des elastischen Gewebes führen", so viel von den klassischen Charakteren des Lupus erythematodes vermissen läßt, daß wir die Angliederung nicht ohne weitere zwingende Gründe wagen dürften. Solche scheinen mir aber bei der Poikilodermie vollkommen zu fehlen, ja ich finde nicht einmal irgendwelche unterstützende Momente. Speziell in unserem Falle ist bei aller Multiplizität der Herde und ihrer sukzessiven Entwicklung keine einzige Stelle zu finden, die irgendwie einem typischen Lupus erythematodes gleichen könnte, es fehlt jede nachweisbare Beziehung zur Tuberkulose, die Lokalisation ist der Auffassung wenig günstig, daß es sich um einen Lupus erythematodes handeln möchte, die Beteiligung der Mundschleimhaut deutet ihrer Form nach keineswegs auf jene Erkrankung. (Wenn schon die Schleimhaut beteiligt ist, warum in einer vom Lupus erythematodes abweichenden Form?); die Auslösung der Erkrankung



durch Kälteeinwirkungen ist so vieldeutig, daß sie gewiß nicht weiter für eine spezielle Diagnose nachdrücklich verwertet werden könnte, und endlich finden wir Verkuppelungen der Hautkrankheit, die noch genauer zu würdigen sein werden und die dem Lupus erythematodes durchaus fremd sind. So würde ich eine Angliederung an diese Krankheit nur dann als letzte Möglichkeit gutheißen, wenn jede andere Deutung mißlänge.

Viel ungezwungener erschiene es mir, unseren Fall einer herdweisen Sklerodermie nahezustellen. Rein eindrucksmäßig entspricht auf den ersten Blick der Befund nach Multiplizität, Verteilung und Form der Herde durchaus gewissen Formen der Sklerodermie en plaques. Aber auch das Aussehen der einzelnen Herde läßt sich bei manchen Fällen von Sklerodermie nahezu restlos in gleicher Weise im atrophischen Stadium wiederfinden. Ich habe zurzeit einen derartigen Fall in Beobachtung, der eine solche Verwechslung an einzelnen Herden bis auf die feinsten Einzelheiten, wie das Hervortreten der Follikelpunkte, durchaus nahelegt. Nicht unwichtig scheint es mir, daß es gerade Sklerodermien bei Kindern und sehr jungen Personen sind, bei denen ich vorzugsweise diese großen Übereinstimmungen zu finden meine.

Was aber bei unserem Kranken der Diagnose Sklerodermie ernstlich im Wege steht, ist das vollkommene Fehlen jeglicher Andeutung einer Verhärtung der Haut. Die Annahme einer Sclerodermia sine sclerosi bedeutet zum mindesten eine unsympathische Contradictio in adjecto. Allerdings könnte ja in einem Falle wie dem unsrigen eine geringfügige Induration bereits erledigt gewesen sein, ehe die dermatologische Beobachtung einsetzte — eine Annahme, die sich nicht vollkommen widerlegen läßt. Aber der Prozeß erscheint mir doch nach den histologischen Bildern zu aktiv, als daß nicht wenigstens noch Andeutungen der Induration an einzelnen Stellen erkennbar sein müßten, wenn sie überhaupt vorhanden gewesen sein sollte. Auch ein charakteristischer „lilacring“ fehlt, der sich gerade in solchen Fällen der Sklerodermie auffallend lange erhalten kann.

Dagegen wäre der Annahme eines sklerodermieartigen Prozesses wiederum günstig die Kombination mit gewissen „Stigmen“, die der Kranke aufweist, wie seine Behaarungsverhältnisse, die Hypoplasie des Bartes, der Alopecieherd, vor allem aber der pathologische Zustand der Muskulatur. Den Schleimhautbefund können wir nicht nachdrücklich heranziehen. Er ist seiner Art nach ebensowenig typisch für Sklerodermie wie für einen Lupus erythematodes der Mundhöhle.

Wenn wir somit also zu keiner restlosen Einreihung unseres Krankheitsbildes gelangen, so bleibt zunächst nichts anderes übrig als die Feststellung, daß es sich um einen besonderen Typ einer mit Ent-

zündungserscheinungen einhergehenden Atrophodermie handelt, die allerdings viele Berührungspunkte mit einer Sklerodermie aufweist. Schließlich ist die Existenz eines solchen Sondertyps nicht weiter verwunderlich angesichts der Verschiedenheiten der einzelnen Sklerodermieformen, des Vorhandenseins von Übergangs- und Kombinationsfällen, die zwischen der Sklerodermie und atrophizierenden Dermatitiden stehen. Ja es sind sogar Fälle beschrieben, die eine Kombination von Sklerodermie und Lupus erythematodes bedeuten sollen (Hallopeau und Trastour u. a.). Uns müßte weniger an der Rubrizierung als an der richtigen Auffassung des Krankheitsbildes gelegen sein.

Wir haben im ganzen Bereich der atrophisierenden Dermatitiden, der keine ätiologische Einheit bedeuten kann und will, mit einer Vielheit mehr oder minder gut zu sondernder klinischer Typen zu rechnen. Speziell Finger hat diese in seiner Einteilung zu rubrizieren versucht, indem er die Gruppen der Anetodermien und der in straffe Atrophie ausgehenden Dermatitiden mit ihren wesentlichen Unterarten einander gegenüberstellt. Daß bei der modernen Fassung des Begriffes der atrophisierenden Dermatitis auch die senile Atrophie miteinbezogen wird, mag ebensowenig restlos einleuchten wie etwa die Umstempelung des gesamten Bereichs der früher als idiopathische progressive Hautatrophie geltenden Formen, selbst wenn sich bei solchen Fällen entzündliche Erscheinungen im Gewebe nachweisen lassen. Es wäre dem Verhältnis zwischen Entzündung einerseits, Degeneration und Atrophie andererseits bei der differentiellen Analyse der atrophisierenden Dermatitiden in möglichster Vertiefung nachzugeben. Keinesfalls wäre es angängig, sich dabei zu beruhigen, daß die Veränderungen am kollagenen und elastischen Gewebe die einfache und direkte Folge jener Entzündung sein müßten. Ihnen könnte zum mindesten eine relative Selbständigkeit zuzumessen sein, die um so näher läge, je geringer und flüchtiger sich die Symptome der Entzündung darstellen. Denkbar bliebe, daß etwa ein Auslösungskomplex gleichzeitig eine entzündliche Infiltration und die degenerative Atrophie auslöste (wobei letztere als die schwerfälligere und durch unsere Färbungsmethoden schwerer erfaßbare Komponente erst später genügend klar hervorträte), ja vielleicht sogar, daß der degenerative Vorgang bereits eingeleitet wäre, ehe die Entzündung einsetzt, so daß diese nur den Indikator der tieferen Schädigung darstellte.

Aber auch wenn die Entzündung den Prozeß einleitet und sich in seinem weiteren Verlauf erhält, kann ein Mißverhältnis gegenüber der Veränderung im Bereich des Stützgewebes bestehen, das sich schließlich nur durch eine primär vorhandene „Disposition“ oder „Vitalitätsabweichung“ dieses Gewebes erklären ließe. Bestände diese nicht, so würde nach einer solchen Annahme der gegebene pathologische Vorgang



nicht zur degenerativen Atrophie oder wenigstens nicht zu dem sich einstellenden Grade derselben führen.

Vielleicht läßt sich die Geltungsmöglichkeit dieser Anschauung am besten von den Röntgenschädigungen der Haut her stützen, so vieles auch bei dieser noch hypothetisch geblieben sein mag. Aber wie immer sich die Röntgenreaktion auch äußern mag, dürfen wir doch die Radiodermie nicht als eine einfache Entzündung auffassen, sondern sie enthält als eine wesentliche und bei der therapeutischen Bestrahlung ja direkt gewünschte Komponente die Einwirkung auf die Gewebebestandteile, deren Vitalität je nach der Stärke der applizierten Dosis, der Mischung der verschiedenen Strahlengattungen, der Filtration, der Häufigkeit und zeitlichen Aufeinanderfolge der Bestrahlungen und nicht zum wenigsten nach der Empfindlichkeit der Gewebebestandteile im Sinne einer Anregung oder Schädigung geändert wird, so daß unter Umständen sogar der Gewebstod oder wenigstens — wenn der Ausdruck erlaubt sein soll — ein katabiotischer Schock eintritt. Hier haben wir also eine Beeinflussung, die direkt nebeneinander Entzündung und degenerative Vorgänge auszulösen vermag, ohne daß man berechtigt wäre, letztere als durch die Entzündung bedingt zu erachten. Im Gegenteil: wir haben allen Grund, die Zellschädigung für etwas Primäres zu halten.

Dabei kann meines Erachtens keineswegs eine gleichmäßige Empfindlichkeit aller Gewebebestandteile angenommen werden. Eine harmonisch gleichmäßige Beeinflussung würde gar nicht im Einklang stehen können mit der außerordentlichen Differenziertheit, d. h. dem verschiedenen Bau und der verschiedenen Funktion der Einzelbestandteile des kompliziert zusammengesetzten Organs. Erst recht aber muß mit der ungleichen Beeinflussung der Gewebebestandteile gerechnet werden, wenn die Strahleneinwirkung ein abnormes oder abnorm gewordenes d. h. krankes Gewebe betrifft.

Wie aber haben wir die schweren Spätfolgen nach Röntgeneinwirkungen aufzufassen, die sich in Pigmentierungen, Teleangiektasienbildung, Atrophie, Ulceration äußern, und zwar unter Umständen nicht nur erst sehr lange Zeit nach der Bestrahlung, sondern auch noch dazu mitunter in Fällen, in denen nichts von einer primären entzündlichen Frühreaktion konstatiert werden konnte? Mögen diese Vorkommnisse des Eintritts der späten Radiodermie ohne erkennbare Frühreaktion nach Anwendung weicherer Strahlen umstritten sein, so sind sie mindestens nach Einwirkung harter Bestrahlungen keine Seltenheit[1]). Dabei liegen genug Beobachtungen vor (und ich verfüge selbst über

[1]) Daß bei der Entwicklung solcher Spätfolgen nur die individuell verschiedene Empfindlichkeit des Gefäßsystems entscheiden sollten, halte ich nicht für richtig.



solche) in denen die Spätschädigung auf bestimmte verschiedenartige Reize und Reizkomplexe einsetzt, unter denen mir übrigens die Einwirkungen chemisch aktiver Strahlen eine besondere Rolle zu spielen scheinen. Wir gelangen zu der Deutung, daß hier das wesentliche in der Disposition, d. h. der durch die frühere Röntgenbestrahlung geschaffenen und noch wirksamen, wenn auch nicht ohne weiteres grob erkennbaren Vitalitätsänderung des Gewebes liegt, die dem nunmehr einwirkenden Reizkomplex gegenüber nicht mehr zum Ausgleich führen kann und zur fortschreitenden Katabiose oder vielleicht sogar zur Nekrose führt.

Was aus diesen vielleicht allzu kurzen Andeutungen entnommen werden möge, ist der ganz allgemeine Hinweis, daß wir wenigstens bei gewissen Formen atrophisierender Dermatitiden wohl alle Veranlassung haben, eine primäre, d. h. vor Einsetzen des erkennbaren pathologischen Vorgangs vorhandene Gewebsdisposition besonderer Art in Betracht zu ziehen.

Gerade für die Auffassung der Poikilodermia atrophicans vascularis erscheint mir dies von wesentlicher Bedeutung.

Die Ätiologie der Poikilodermie ist durch die bisher bekannt gewordenen Fälle nicht genügend geklärt. Auch mit Ausblicken nach der Richtung des Lupus erythematodes und der Sklerodermie ist nichts Entscheidendes gewonnen.

Eine Auslösung der Poikilodermie durch atmosphärische Einflüsse, durch Nässe und Kälte wird in mehreren der bisher mitgeteilten Fälle durch die Beschäftigung der Kranken oder durch direkte Hinweise auf Erfrierungen u. dgl. nahegelegt. Bei unserem Kranken entwickelte sich das Leiden im Anschlusse an die Feldzugsstrapazen des russischen Winters und ich möchte diese Tatsache auch für bedeutungsvoll halten, ohne daß sie darum für sich allein das Leiden erklären könnte. Beziehungen zu bestimmten Infektionskrankheiten und speziell zur Tuberkulose sind nicht dargetan. Ebensowenig ist die Poikilodermie als Ausdruck einer nervösen Erkrankung erwiesen. Es liegt gewiß nahe, daß irgendwelche toxische Momente und in erster Linie Störungen innersekretorischer Vorgänge eine Rolle spielen können, aber auch diese Hypothese ist nicht genauer gestützt. Vom Lupus erythematodes und der Sklerodermie her gelangen wir ebenfalls nicht zur ätiologischen Ausdeutung. Denn ganz abgesehen davon, daß die Angliederung der Poikilodermie an diese beiden Dermatosen fragwürdig geblieben ist, stellen sie selbst ätiologisch unklare und jedenfalls komplexe Erkrankungen dar. Wir sind auch nicht so weit, daß wir bei ihnen bestimmte klinische Typen auf bestimmte ursächliche Momente beziehen könnten. So bleibt zum mindesten Spielraum für die Frage nach der Disposition zur Poikilodermie. Sollte sich bei ihr nicht eine Bestätigung dafür finden lassen, daß ein eigenartiges Krankheitsbild dadurch zustande kommt,



daß banale Auslösungen ein eigenartiges Terrain betreffen? Diese Disposition möchte ich in angeborenen Eigentümlichkeiten der befallenen Haut erblicken.

Angeborene Voraussetzungen sind bei der Poikilodermie schon von anderen Autoren in Betracht gezogen worden. Zinsser faßt den Prozeß auf, als „eine angeborene Erkrankung im Bereich der kleinsten Hautgefäße, die schon in früher Jugend durch Zirkulationsstörungen beim Einsetzen der ersten Traumen (Kälteeinwirkung) zur Schädigung der am meisten exponierten peripheren Körperstellen führt". Für Glück wäre die Annahme nicht ganz unwahrscheinlich, daß wir es mit einer schon im Keime geschaffenen Anomalie zu tun haben. Auf die Argumente, die zugunsten solcher Auffassung sprechen, komme ich an gegebener Stelle zurück. Mir selbst scheint gerade die Poikilodermie ein ausgezeichnetes Beispiel für die Anwendbarkeit von Gedankengängen, mit denen ich mich seit langer Zeit beschäftige.

In meiner Bearbeitung der Mißbildungen der Haut[1]) habe ich betont, daß wir bei einer Fülle von Hautkrankheiten, die sich unter Umständen sogar erst in höherem Alter entwickeln, geradezu gezwungen sind, angeborenen Voraussetzungen im Sinne einer genauer definierten Organomalie Bedeutung beizumessen. Ich verwies darauf, daß im einzelnen diejenigen Hautkrankheiten, bei denen man auf angeborene Organomalien zurückgreifen möchte, in ihren Äußerungen untereinander so verschiedenartig sind, daß die Fragestellung außerordentlich zahlreiche Wandlungsmöglichkeiten erlaubt. Ich hielt und halte eine systematische Bearbeitung der Frage für wichtig, selbst wenn die tatsächliche Ausbeute der Untersuchung enttäuschen mag. Was speziell die Atrophodermien der Haut angeht, so habe ich außer l. c. noch bei verschiedenen Anlässen, so bei der Analyse der von mir beschriebenen Atrophia cutis idiopathica e vitiligine[2]) und in Publikationen über die dystrophische Form der Epidermolysis bullosa auf die Bedeutung angeborener Voraussetzungen Nachdruck gelegt. Es fragt sich nur, ob und wie sich eine solche „Disposition" genauer erfassen läßt und was gerade die Poikilodermia atrophicans als Objekt für theoretische Ausblicke und für eine entsprechende Analyse bedeutet.

Wir gehen dabei aus von den anerkannten Mißbildungen der Haut. In meiner Bearbeitung dieses Gebietes ist ausführlicher dargelegt, daß die Abgrenzung des Begriffs der Mißbildung unüberwindliche Schwierigkeiten bere'tet und daß in dieser Hinsicht jede Definition

[1]) Bettmann, Die Mißbildungen der Haut. In E. Schwalbes Mathologie der Mißbildungen. 1912.

[2]) Bettmann, Über erworbene idiopethische Hautatrophie. Zieglers Beiträge zur pathol. Anatomie und zur allgemeinen Pathologie. 7. Supplement (Festschrift für Prof. Arnold).



unbefriedigend bleibt. Der Unterschied gegenüber dem Normalen ist vielfach nur quantitativ; so ergeben sich fließende Übergänge; die Aufstellung einer Grenze gegen das Normale wäre bis zu einem gewissen Grade Gefühlssache. Wir gelangen schließlich zu der Auffassung, daß die angeborene Anomalie, die eine Abweichung vom normalen Aufbau oder vielleicht auch nur ein abnormes Funktionieren bedeutet, zumal dann, wenn sie sich nur auf kleine umschriebene Bezirke und Teilausschnitte eines Organs beschränkt, so geringfügig sein kann, daß sie überhaupt nicht zur Geltung käme und unerkennbar bliebe, wenn nicht etwa eine spätere Erkrankung jene angeborenen Verhältnisse gewissermaßen unterstriche. Erst eine pathologische Weiterentwicklung gestattet dann den Rückschluß auf die angeborene Mißbildung. „Wenn wir bei allen pathologischen Zuständen der Haut, bei denen angeborene Voraussetzungen angenommen werden können, die Beziehung zur Mißbildung suchen wollen, ergibt sich ein Gebiet von ungeheurer Ausdehnung, aber auch von größter Wichtigkeit. Denn der Gedanke, daß viele Hautkrankheiten als Reaktion eines anormal angelegten Gewebes auf erkennbare oder unbekannte Einflüsse aufzufassen seien, ist für theoretische wie praktisch, therapeutische Probleme der Dermatologie von größter Bedeutung"[1]).

Nun hat Meirowsky[2]) in seiner schönen Arbeit über die Entstehung der sog. kongenitalen Mißbildungen der Haut den sehr interessanten Versuch gemacht, ausgehend von den Weismannschen Determinanten die Nävi in Übereinstimmung mit den Lehren der modernen Vererbungswissenschaften zu bringen. Seine Ausführungen laufen im wesentlichsten darauf hinaus, daß sich jede einzelne Hautstelle aus Bausteinen zusammensetzt, die keimplasmatisch bestimmt sind. Kongenitale Mißbildungen sind für Meirowsky keimplasmatisch bedingte Anomalien eines Organs (oder Organbezirks), gleichgültig, ob sie schon bei der Geburt oder erst später manifest werden. Der Zustand der Haut kann sich darin äußern, daß ein einzelner Baustein entweder gänzlich fehlt oder schwach angelegt oder in exzessiver Weise vorhanden ist.

So kommen wir auch in der Verfolgung der Gedankengänge Meirowskys schließlich wieder darauf hinaus, daß eine im späteren Leben erworbene Hautkrankheit die angeborene Mißbildung widerspiegeln kann. Gerade herdweise auftretende und fixierte Dermatosen mögen eine in jenem Sinne angeborene Ungleichwertigkeit verschiedener Hautbezirke aufdecken, indem sie die keimplastisch entschiedene Besonderheit einzelner Bausteingruppen erweisen, die der stärkeren Empfindlichkeit, Erregbarkeit, Abnutzbarkeit und damit der vermin-

[1]) Bettmann, l. c. S. 637.

[2]) Meirowsky, Über die Entstehung der sogenannten kongenitalen Mißbildungen der Haut. Dieses Archiv. 127.



derten Widerstandsfähigkeit gegen normale wie krankhafte Einwirkungen zugrunde liegen muß. Indem ich Zustände der Haut als „Dermien", krankhafte Prozesse der Haut als Dermatosen bezeichne, komme ich zu folgender Einteilung abnormer Zustände und krankhafter Vorgänge an der Haut, soweit sich bei ihnen Beziehung zu keimplasmatischen Voraussetzungen annehmen lassen:

1. Genodermien; das sind alle entsprechenden Zustände, unter die wir in diesem Sinne nicht nur die umschriebenen Nävi, sondern auch diffuse Anomalien des Organs einbeziehen und

2. Genodermatosen; das sind Hauterkrankungen, bei denen eine Beziehung zu genonomen, in der Haut selbst gelegenen Bedingungen angenommen werden muß. Die Erkrankung wird zu einem Indicator der Genodermie.

Jene Beziehung kann sich in verschiedener Weise äußern. Genodermatosen im engeren Sinne sind solche Hauterkrankungen von komplexer Ätiologie, die unter keinen Umständen auftreten würden, wenn nicht eine genonome Abhängigkeit bestände. Alle Fälle einer solchen Dermatose gehorchen einer genonomen Gesetzmäßigkeit.

Aber auch eine andere an sich keimplasmatisch nicht mitbestimmte, vielmehr sonst irgendwie endogen oder exogen bedingte Hautkrankheit gewinnt besondere Charaktere oder Verlaufsweisen dadurch, daß sie Hautstellen befällt, die besonderen genonomen Bedingungen unterliegen.

Endlich aber kann bei derartigen Dermatosen die Lokalisation als solche durch die genonome Eigenart bedingt sein.

Meine Begriffsbestimmung der Genodermatose weicht also von derjenigen Meirowskys ab. Was dieser so benennt, ist in unserem Schema die Genodermie.

Dieses Schema mag vielleicht zunächst als eine müßige Konstruktion erscheinen. Aber ich glaube, daß es Gesichtspunkte umfaßt, deren Verfolgung sich als recht fruchtbar erweist. Darüber soll sich aber diese Arbeit nicht in der Ausführlichkeit verbreiten, die erst dartun kann, wie viele Tatsachen und Argumente dem Hypothetischen entgegenkommen. Ich muß mich vielmehr hier darauf beschränken, die Poikilodermia atrophicans vascularis als Paradigma in den Rahmen der Betrachtung einzustellen. Einige Ausblicke auf andere Erkrankungen können allerdings auch hierbei nicht unterbleiben.

Wir sind geneigt, aus der Lokalisation, Anordnung und Form einer Dermatose auf angeborene krankhafte Voraussetzungen zu schließen. In dieser Hinsicht wäre zunächst nichts durch eine vieldeutige Symmetrie bewiesen, eher unter Umständen durch eine auffällige Halbseitigkeit und Respektierung der Mittellinien. Beides kommt in unserem Falle nicht in Betracht. Weiter wäre vielleicht eine Lagerung bedeutungsvoll,



die auf eine Metamerie bezogen werden könnte. Auch ein solcher Befund fehlt bei der Poikilodermie. Der Streitfrage nach der Existenz primärer metameral angelegter Dermatome können wir deshalb hier gänzlich aus dem Wege gehen. Ich halte diese Frage im übrigen keineswegs für erledigt, möchte aber Meirowsky dahin beistimmen, daß praktisch im Einzelfalle eine solche Metamerie nicht erwiesen werden kann. Wichtig dagegen wäre das Auftreten einer Hautkrankheit in Gruppierungen, die für eine Genodermie bezeichnend sind, auch wenn bei diesen die letzte Erklärung für die Erscheinungsform fehlt. Das wären etwa Linienformen, die sich tatsächlich in typischer Ausprägung nur bei linearen Nävis finden. Andeutungen solcher Anordnungen können zum Beispiel beim Lichen ruber planus vorkommen. Sie würden bestenfalls besagen, daß nicht die Dermatose selbst, sondern nur ihre Lokalisation durch genonome Eigentümlichkeiten beherrscht wäre. Bei der Analyse eines hierhergehörenden Falles habe ich[1]) auf die Schwierigkeiten hingewiesen, der auch eine solche Deutung begegnet. In diesem Falle ist zudem ein Rezidiv eingetreten, das die eigentümliche Anordnung nicht mehr einhielt. Es wäre zum mindesten zu erwarten gewesen, daß sich eine keimplasmatisch bedingte Voraussetzung der Lokalisation und Anordnung auch bei diesem Rückfall geltend gemacht hätte. Bei der Poikilodermie kommen solche Anordnungen überhaupt nicht in Betracht.

Rundliche oder wenigstens ziemlich regelmäßig begrenzte Herde oder solche mit buchtigen Rändern wie sie sich bei unserem Kranken finden, kommen wohl auch bei multiplen Gefäß- und Pigmentmälern vor, die zudem eine entsprechende Gesamtverteilung einhalten können. Solche Formeigentümlichkeiten erscheinen aber zunächst an sich gewiß nicht charakteristisch genug für eine keimbedingte Grundlage.

Wenn also Form und Verteilung der Hauterkrankung in Beziehung zu einer angeborenen Grundbedingung gesetzt werden sollte, so könnte das nur auf Grund der folgenden Überlegung geschehen. Haben wir eine Hautaffektion vor uns, bei der keine direkte äußerliche an Ort und Stelle anpackende Einwirkung angenommen werden kann und bei der einer auf dem Blutwege zugeführten toxischen Schädlichkeit die ganze Haut als Angriffsfläche zur Verfügung steht, so kann die Beschränkung der Hauterkrankung auf einzelne umschriebene Bezirke am besten dadurch erklärt werden, daß eben diese befallenen Stellen von vornherein eine besondere Empfänglichkeit besitzen. Eine keimplasmatisch bedingte Ungleichwertigkeit der verschiedenen Hautdistrikte könnte sich also in dem elektiven Befallenwerden und isolierten Befallenbleiben umschriebener Hautpartien ausdrücken. Ich gebe gerne zu, daß diese

[1]) Beiträge zur Kenntnis des Lichen ruber planus. Dieses Archiv. 75.

Argumentierung nicht als zwingend erachtet werden kann, solange die ätiologischen Gesamtbeziehungen der Dermatose nicht klar erwiesen sind.

Die Art der Hautkrankheit an sich ließe aber vielleicht schon einen Schluß auf eine angeborene Grundlage zu. Wenn es sich um einen Typ handelt, der tatsächlich auch kongenital in Erscheinung treten kann, so wird man eine solche Argumentierung nicht ablehnen können, die gerade in der Frage der Naevi tardi zu Recht besteht. Bei einer Vitiligo „acquisita“ muß, zumal wenn es sich um eine fixe Form handelt, der entsprechende Ausblick auf den kongenitalen partiellen Albinismus einleuchten, vollends gar, wenn innerhalb einer Familie sowohl die angeborene wie die später bemerkbar gewordene Pigmentabweichung beobachtet werden konnte (Fall Jones).

Nun läßt sich gewiß nicht beweisen, daß eine Atrophie der Haut auf genonomer Grundlage entstehen müsse, aber die Annahme läßt sich zum mindesten auch nicht widerlegen, schon im Hinblick auf gewisse Fälle von umschriebenem kongenitalen Cutisdefekt, für die ein Erklärungsversuch durch ein intrauterines Trauma sehr fragwürdig geblieben ist. Jedenfalls deuten kongenitale Hautatrophien auf die Möglichkeit entsprechender Anlagefehler. Es ist interessant zu verfolgen, wie denn auch im Bereich der idiopathischen Hautatrophien die Überlegungen immer wieder auf den Anlagefaktor zurückgreifen, indem sie eine angeborene Schwäche hypostasieren, die sich als vorzeitige Erschöpfbarkeit oder als Senium präcox oder als verminderte Widerstandsfähigkeit äußern könnte. Es wäre also auch im Rahmen solcher Überlegungen annehmbar, daß Reize, die an sich gar nicht ohne weiteres zur Atrophie führen müßten und vielleicht zunächst nur eine „banale“ Entzündung im Gefolge hätten, an prädisponierter Haut die Atrophie auslösten. Die mangelhafte Abgeschlossenheit verschiedener Typen der atrophisierenden Dermatitiden kommt dieser Annahme entgegen. Auch Finger und Oppenheimer lehnen in ihrer Bearbeitung der Hautatrophien die angeborene Disposition nicht ab.

Beachtenswert für die Poikilodermie ist in diesem Zusammenhang auch die Tatsache, daß sämtliche bisher veröffentlichte Fälle bei jugendlichen Personen oder gar bei Kindern begannen (Schramek: 4 jähriges Mädchen, Jadassohn in einem Falle, den er hierher rechnen könnte: 11 jähriges Mädchen).

Nun finden sich gerade in unserem Falle von Poikilodermie noch weitere Momente, welche die Annahme einer abnormen Anlage stützen können. Unser Kranker ist Träger mehrerer Mißbildungen. Wir sahen eine Kombination von: Verbildung des äußeren Ohres, Schwimmhautbildung zwischen den Fingern, abnorme Behaarungsverhältnisse, partielle Agenesie des Bartes.



Wenn wir auch die Bedeutung derartiger Stigmata für sich gewiß nicht übertrieben hoch einschätzen, so bleibt doch eine Häufung wie im vorliegenden Falle beachtenswert und sie legt zum mindesten den Verdacht nahe, daß auch andere pathologische Eigentümlichkeiten des Kranken eine Beziehung zur abnormen Anlage haben können. Dieser Ansicht sind Beobachtungen bei verschiedenen andersartigen Erkrankungen günstig — sie würde in Gesetzen keimplasmatischer Verkuppelungen ihre Erklärung finden. Auf alle Fälle darf der Träger solcher Anomalien als verdächtig erscheinen. In anderen Fällen der Poikilodermie fehlen entsprechende Stigmata oder sind nicht erwähnt. Damit ist aber natürlich nicht gesagt, daß sie notwendigerweise vorhanden sein müßten.

Gemeinsam ist einer verhältnismäßig großen Zahl der Fälle ein Schleimhautbefund, der wohl gleichartig, aber verschieden stark ausgebildet ist. Seine Deutung bereitet gewisse Schwierigkeiten, da er weder zum Typus der Schleimhautveränderungen beim Lupus erythematodes noch zu dem der Sklerodermie recht paßt. Mir scheint, daß solche Leukoplakien bei jugendlichen Individuen, bei denen zudem banale Reizvoraussetzungen und Lues ausgeschlossen werden können, am besten schon an und für sich in die Reihe der kongenitalen oder auf angeborenen Voraussetzungen beruhenden Läsionen zu rechnen seien. Sie stellen beispielsweise eine verhältnismäßig häufige Teilerscheinung der kongenitalen Dyskeratosen dar und brauchen sich auch bei diesen keineswegs allzu früh auszubilden.

Somit haben wir auch in dieser Erscheinung ein Moment, das unsere Anschauung stützen kann.

Ganz besondere Beachtung aber verdient die Kombination der Hautveränderung mit einem Befunde am Muskelsystem. Sie beschränkt sich nicht auf unseren Fall, dessen Befund in der Krankengeschichte ausführlicher geschildert wurde und etwas Atypisches bedeutet. Im Falle von Petges und Cléjat bestand eine generalisierte Myositis, im Falle von Glück eine juvenile Muskeldystrophie, von Jacobi wird wenigstens auf die auffallend schlaffe und schwache Muskulatur hervorgehoben (Jadassohn verweist bei der Diskussion auf dem Berner Kongreß auf die ausgesprochene Atrophie speziell des Deltoideus); bei einem eigenen Fall hebt Jadassohn die auffallend schwache Entwicklung der Muskulatur hervor, und Weidenfeld erwähnt einen Fall, der mit Schwellung der Sehnen und Muskeln begann. Diese Häufung der Verkuppelung zweier an sich seltener Befunde kann doch wohl kein Zufall sein.

Dazu kommt die Gleichzeitigkeit der Entwicklung; sie fand sich in unserem Falle und ist auch von Glück für seinen Fall hervorgehoben worden. Auch der Beobachtung von Petges und Cléjat ist das zeitliche Zusammentreffen zu entnehmen.



Derartige Verkuppelungen sind nun besonders interessant, wenn zur Genüge bei der Muskelerkrankung ein genonomer Faktor angenommen werden darf. Man wird dann gerne daran denken, daß eine Mißbildung sich besonders leicht an Abkömmlingen des gleichen Keimblattes wie eben Muskulatur und Corium äußern mag.

Wie steht es nun aber mit der Deutung jener Muskelerkrankungen? Man mag hervorheben, daß diese untereinander kein gleichartiges Bild ergeben, ja daß gerade in unserem Falle eine Diagnose überhaupt schwer zu stellen ist. Daraus aber ist nur ein Argument zugunsten unserer Auffassung zu gewinnen. Es darf daran erinnert werden, daß es eben dem Wesen der Mißbildung entspricht, daß sie Atypien einer Krankheit bedingt oder die Neigung zum Krankwerden, nicht nur für eine einzelne bestimmte Krankheit schafft. Das gilt in der Hautpathologie und nicht minder in der Pathologie anderer Organsysteme.

Gerade die Arbeiten, die sich mit den Erkrankungen des Muskelsystems beschäftigen, ergeben zunächst an sich mancherlei für uns interessante Parallelen in der Auffassung des Verhältnisses von im späteren Leben manifest werdenden Erkrankungen wie der progressiven Muskelatrophie und der Dystrophie zu angeborenen Bedingungen. Solche Beziehungen sind schon aus Kombinationen mit kongenitalen Muskeldefekten erschlossen, wie sie sich gelegentlich auch bei Kranken mit Myotonie oder Myasthenie finden. Interessant im Sinne der ererbten Grundlage einer muskulären Erkrankung ist beispielsweise ein Fall, den Steche mitteilt: Die Mutter einer Patientin mit ausgesprochener Muskeldystrophie zeigte einen Befund, der als kongenitaler Muskeldefekt oder — was weniger wahrscheinlich bleibt — als eine beschränkte Muskeldystrophie aufgefaßt werden mußte, die erst in späterem Lebensalter unter dem Einfluß einer Phthise manifest geworden wäre. Der Fall spricht uns für die Vererbung nicht einer Krankheit, sondern der Geneigtheit zur Erkrankung eines bestimmten Systems. Bing betont, daß die kongenitalen Muskeldefekte am häufigsten einige derjenigen Muskeln betreffen, die häufig und frühzeitig bei der progressiven Muskelatrophie zugrunde zu gehen pflegen.

Die von Gowers nachdrücklich vertretene Anschauung, daß die Ursache der Muskeldystrophie eine angeborene Anlage, „eine im Keime bedingte mangelhafte Vitalität des Muskelgewebes" sei, begegnet sich mit Erwägungen, die auf dem Gebiete der Hautkrankheiten zu verfolgen sind. Wir würden der Muskeldystrophie wohl eine komplexe Ätiologie unterlegen, innerhalb der aber dem genonomen Faktor ebenso eine wesentliche Bedeutung zuerkannt werden muß wie bei den eigentlichen Genodermatosen.

Nun sind aber weiterhin den Neurologen gerade auch Kombinationen



von Haut- und Muskelbefunden aufgefallen, zunächst vor allem bei den kongenitalen Muskeldefekten. Nach Bing und Steche ergibt sich in der großen Mehrzahl der Fälle von Defekten der Brust- und Schultermuskulatur eine kombinierte Entwicklungsstörung, die außer durch die Muskeldefekte und Skelettanomalien durch Flughaut- und Schwimmhautbildungen und durch Entwicklungsstörungen der Haut charakterisiert ist. In vielen Fällen finden sich auch abnorme Behaarungsverhältnisse.

Jedenfalls läßt sich vom Gebiete des Neurologen her gewissermaßen die Gegenprobe dafür anstellen, daß eine genonome Bindung zwischen Veränderungen an der Haut und solchen an der Muskulatur bestehen kann.

Diejenige Hauterkrankung, die am meisten auf ein solches Verhalten hinweist, ist die Sklerodermie. Wir haben dabei besonders solche Fälle im Auge, bei denen die Muskelerkrankung nicht etwa im Sinne einer Inaktivitätsatrophie erklärt werden kann, sondern eine Parallele zur Hautkrankheit bedeutet.

Daß gerade durch die entsprechende Kombination die Poikilodermia atrophicans vascularis der Sklerodermie besonders nahe rückt, braucht nicht mehr besonders hervorgehoben zu werden. Allerdings würden wir gerne dabei innerhalb des Gebiets der Sklerodermie eine feinere Differenzierung versuchen. Was heute noch der Erscheinungsform nach einheitlich als Sklerodermie zusammengefaßt wird, ist ätiologisch sicherlich keine einheitliche Erkrankung. Wir können sagen, daß es Fälle von Sklerodermie gibt, die zur Verfolgung der Gedankengänge geradezu herausfordern, die hier für die Poikilodermie entwickelt wurden. Damit verwischt sich für uns schließlich die strenge Scheidung der beiden Erkrankungen. Die Anwendung gleicher Überlegungen auf andere Dermatosen sei hier nicht weiter verfolgt. Es eröffnet sich hier aber ein Weg, auf dem sich für die Erklärung der örtlichen Organdisposition für sehr verschiedenartige Dermatosen Gewinn erwarten läßt. Allerdings werden wir aber Meirowsky beistimmen, wenn er sagt, es sei noch viele positive Arbeit zu leisten, bis es gelungen sein wird, für die Dermatologie die Ergebnisse der Vererbungswissenschaft voll auszunutzen. Daß übrigens bei der Poikilodermie angeborene Voraussetzungen herangezogen werden müssen, ist bereits bei früheren Beobachtungen aufgefallen. Glück konnte nur so ein gemeinsames Band für die verschiedenartigen pathologischen Befunde bei seinem Kranken finden, bei dem neben der Poikilodermie noch eine Calcinose, Muskeldystrophie und Epilepsie bestanden. Zinsser fand die Erkrankung bei zwei Brüdern in Verbindung mit einer merkwürdigen Nageldystrophie. In dieser Beobachtung ist noch eine letzte Forderung erfüllt, die auf eine angeborene Grundbedingung hinweist — das familiäre Vorkommen,



das in den übrigen Poikilodermiefällen nicht erwiesen ist. Brucks Kranker endlich litt an Ichthyosis congenita!

Bei aller Betonung keimplasmatischer Grundlagen für das Entstehen von Atrophodermien möchte ich übrigens nicht dahin mißverstanden werden, als ob ich solche für unerläßlich hielt. Gerade die Radiodermie ergibt ja ein eindrucksvolles Beispiel dafür, wie am entwickelten und fertigen Gewebe eine Beeinflussung möglich ist, die eine Vitalitätsänderung zur Folge hat, die über den oberflächlichen Vergleich mit einer keimplasmatisch bedingten Abweichung von der Norm hinausgeht. Allerdings haben wir kaum ein zweites Beispiel, das so sehr wie dieses Imitationen einer angeborenen Gewebsmißbildung und Gewebsschwäche darstellt.

Ekzema „migrans".

Von
A. Blaschko.

Mit 15 Textabbildungen.

Aus der großen Gruppe des Ekzems besondere, klinisch wohlcharakterisierte Krankheitsformen abzusondern und abzugrenzen ist eine dankenswerte Aufgabe, solange wir mit unseren Vorstellungen über die Ursachen des Ekzems oder der Ekzeme noch im Dunkeln tappen. Eine solche Abgrenzung hat aber ihre Berechtigung nur, wenn es sich wirklich um eine in ihrem ganzen Verlauf von anderen Ekzemformen wohlunterschiedene Erkrankung, nicht bloß um ein vorübergehendes Krankheitsbild handelt, wie es im Verlauf der gewöhnlichen Ekzemfälle sich hie und da, wenn auch in typischer Form zeigt. Um eine solche wohlcharakterisierte Erkrankung handelt es sich in den Fällen, über die ich nachstehend berichten will.

Ich bin auf diese Erkrankung schon in den ersten Jahren meiner dermatologischen Tätigkeit aufmerksam geworden. Im Sommer 1888 fielen mir ein paar Fälle einer eigentümlichen, leicht juckenden Hautaffektion des Rumpfes auf, von der ich dann im Sommer und Herbst 1889 ganz kurz hintereinander 4 weitere Fälle beobachtete. Dann vergingen Jahre, wo ich solche Fälle immer wieder von neuem, aber immer nur ganz vereinzelt zu Gesicht bekommen habe. Ich habe in diesen 32 Jahren wohl kaum mehr als 50 Fälle der Erkrankung gesehen, insbesondere recht selten in den letzten Jahren, wo mir weniger poliklinisches Material zur Verfügung stand.

Es handelt sich um ein ziemlich akutes, im Verlauf von etwa 3 bis 6 Wochen spontan abheilendes trockenes „Ekzem", zumeist des Rumpfes, bestehend aus multiplen, sich schnell nach außen hin ausbreitenden Plaques mit glattem, braunem Zentrum und einer aus kleinsten leicht geröteten Stippchen oder Bläschen bestehenden Peripherie.

Der Verlauf der Krankheit ist etwa folgender: In der Regel ohne vom Kranken selbst bemerkt zu werden tritt an irgendeiner Stelle des Rumpfes, selten an den Extremitäten, eine kleine Gruppe kleinster schwach juckender Bläschen oder besser gesagt Stippchen auf. Die Gruppe selbst ist unregelmäßig geformt und nach außen hin nicht scharf

abgegrenzt. Der Sekretionsdruck in den Stippchen muß minimal sein, denn es kommt im ganzen Verlauf der Erkrankung weder zur Bildung grob sichtbarer gebuckelter Bläschen, wie bei dem gewöhnlichen Ekzem, noch viel weniger zum Nässen. Die Stippchen trocknen deshalb auch schnell wieder ein, sie bedecken sich mit einem kleinen Schorf, der lange Zeit sichtbar bleibt, um dann schließlich von selbst abzufallen. Zwischen den Stippchen und an ihrer Peripherie treten dann immer wieder neue Stippchen auf. Dadurch wächst im Verlaufe weniger Tage der Herd an Größe. Es entsteht ein Zentrum, in welchem die Stippchen dichtgedrängt stehen, während sie nach der Peripherie zu immer spärlicher werden und schließlich ganz isoliert mitten im gesunden Gewebe liegen. Hier an der Peripherie zeigt auch die Haut zwischen den vereinzelten Stippchen keinerlei pathologische Veränderungen. Nach etwa 8—10 Tagen, manchmal etwas früher, in vereinzelten Fällen erst später beginnen im Zentrum die kleinen Schörfchen abzufallen. Die Haut schilfert und wird glatter, sie bekommt eine typisch bräunliche Färbung, wodurch sie sich sowohl von der rot gefärbten Peripherie des Herdes als auch von der gesunden Haut der Nachbarschaft unterscheidet. Während sich nun der eine Herd vergrößert, tritt an irgendeiner anderen Stelle des Rumpfes ein neuer Herd auf, oder es treten gleichzeitig oder hintereinander mehrere neue Herde auf. Die Stippchen selber entsprechen zum größten Teil nicht den Follikeln. Das kann man namentlich an der Peripherie der Krankheitsherde sehen, wo sie spärlich sind. Da wo sie reichlicher werden, kommt es natürlich auch vor, daß sie gerade auf Follikeln lokalisiert sind. Die Heilung geht so vor sich, daß, wenn der Herd eine bestimmte Größe erreicht hat, keine neuen Bläschen in der Peripherie mehr auftreten, während vom Zentrum her die Abheilung beginnt. Welche Größe das ist, ist in den verschiedenen Fällen und bei denselben Fällen für die verschiedenen Herde ganz verschieden; manche Herde werden nicht über handtellergroß, andere überziehen einen großen Teil des Rumpfes und können auch auf die Extremitäten übergehen. Diese ganz großen Herde sind manchmal aus dem Zusammenfließen mehrerer kleiner entstanden. Dieses Hinwegkriechen oder Wandern der Erkrankung über einen großen Teil der Körperoberfläche hat mich später veranlaßt, ihr zunächst nur für den eigenen Gebrauch und zum Zwecke der Verständigung mit den Assistenten den Namen „Ekzema migrans" beizulegen. Die Heilung erfolgt ohne jede Therapie, man kann sie jedoch durch Pinselung mit einer verdünnten Teertinktur oder auch durch Bestrahlung mit der Quarzlampe beschleunigen. Die Herde sind meist nicht kreisförmig, sondern mehr länglich, manchmal bandartig, zumeist ganz unregelmäßig gestaltet, auch nicht immer geschlossen. Die älteren Herde sind oft an einer Seite offen, die Grenze gegen das Gesunde ist



verschwommen, weil eben nach dieser Seite hin die Krankheit nicht mehr fortschreitet. Jucken ist fast in den meisten Fällen vorhanden. Es ist auch der Grund, der die Patienten in die Sprechstunde führt.

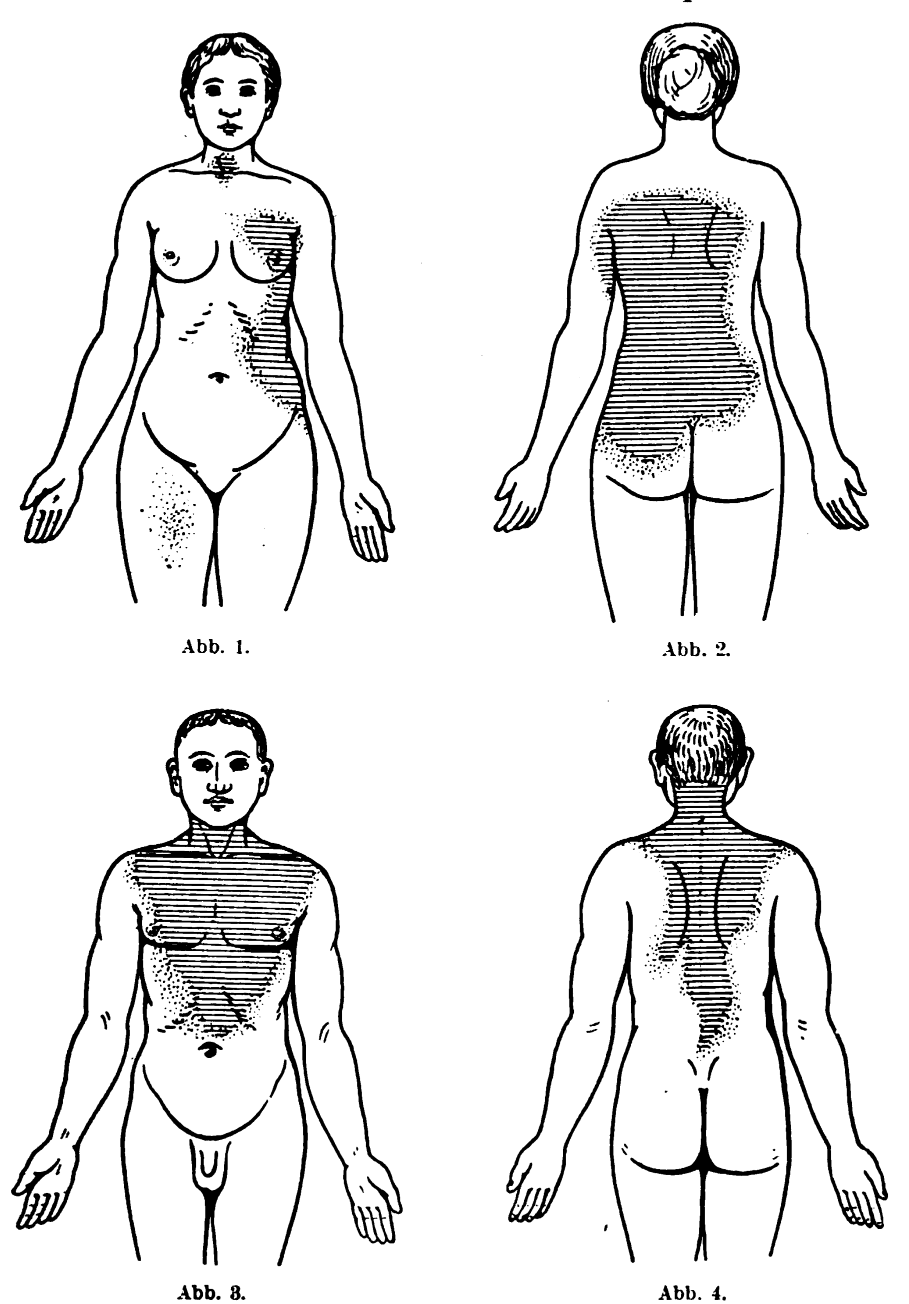


Abb. 1. Abb. 2.

Abb. 3. Abb. 4.

Aber die Juckempfindung ist manchmal äußerst gering; einige wenige Fälle sind zufällig bei Kranken mit anderen Hautleiden entdeckt worden, müssen also sehr geringe Beschwerden gemacht haben.

Am besten wird die Beschreibung verdeutlicht durch die beifolgend wiedergegebenen Skizzen, die ich mir im Jahre 1889 von den vier kurz nacheinander beobachteten Fällen gemacht habe. Diese Fälle lenkten durch ihre Größe meine Aufmerksamkeit auf sich.

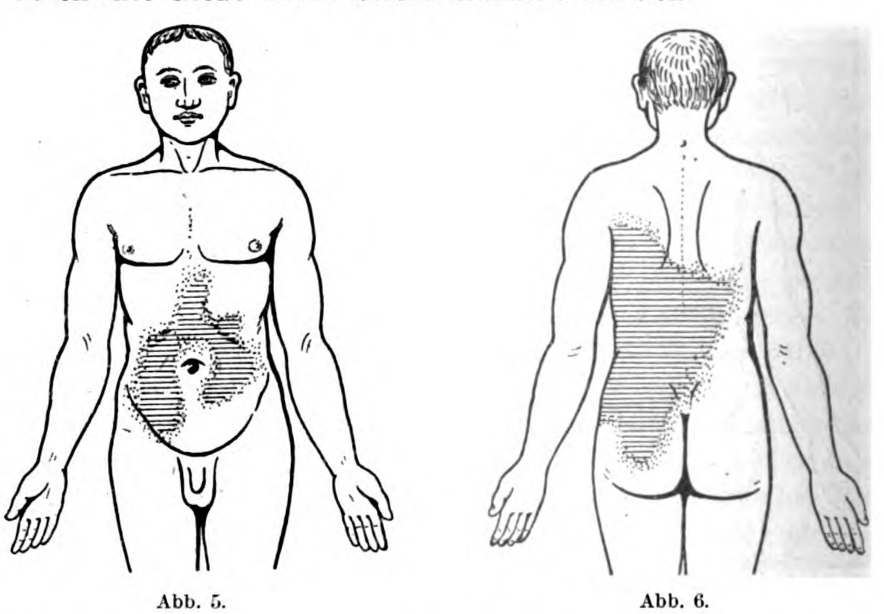


Abb. 5. Abb. 6.

Ein genaueres Bild erhält man durch die Photographien (Abb. 7—14).

Typisch ist Abb. 7. Man sieht die erste Entstehung eines Herdes um den Nabel: zahlreiche, noch völlig getrennt voneinander stehende diffus verstreute Bläschen. Ebenso charakteristisch ist ein Herd oberhalb der rechten Brustwarze, während der Herd unter der rechten Brust und ein vierter oberhalb der linken Brust schon ein späteres Stadium mit etwas konfluierendem Zentrum zeigt. Beide Oberarme sind von je einem großen Herd eingenommen, am rechten sieht man ziemlich deutlich die untere Grenze, während die obere verschwommene in der Photographie nicht zu erkennen ist. Links ist besonders die obere Abgrenzung an der Achsel und Schulter deutlich zu unterscheiden.

Abb. 8 zeigt an der Vorderseite des Oberschenkels dicht unter der Inguinalfalte zwei junge Herde, deren peripherische Bläschen sich schon berühren. Es beginnt eben eine diffuse Färbung des Zentrums, doch ist das auf der Photographie nicht deutlich ausgesprochen. Die Stippchen sind an einzelnen Stellen mit den Follikeln identisch, an anderen kann man deutlich sehen, daß sie interfollikulär liegen.

Noch deutlicher ist das in Abb. 9 zu sehen, ein aus nächster Nähe aufgenommener Herd aus der Medianlinie des Rückens. Follikel- und Ekzembläschen sind ganz deutlich zu unterscheiden, das Zentrum des Herdes ist schon sehr gut entwickelt.

Zwei typische Herde mittlerer Größe mit gut entwickelter Zentralpartie auf der rechten Hinterbacke und in der Regio sacro-iliaca zeigt Abb. 10.

In Abb. 11 ist ein typischer Herd auf der linken Abdominalseite abgebildet, der vom linken Rippenbogen bis in die Nähe der Schamgegend reicht, die Medianlinie über den Nabel weg überschreitend. Aus der Entfernung betrachtet gibt die Photographie ein gutes Übersichtsbild, in der Nähe kann man den Unterschied zwischen der glatten Zentralpartie im Gegensatz zur Peripherie gut unterscheiden.



Abb. 12. Ein ganz großer Herd, der vom Bauch über Brust und Rücken bis auf den Oberarm reicht und in der Gegend des Ellbogens endet. Das Zentrum ist völlig abgeheilt und zeigt auch in der Mitte schon gar keine braune Verfärbung mehr. Es ist das ein schon ziemlich lange bestehender, sich etwa über 6—8 Wochen erstreckender Fall.

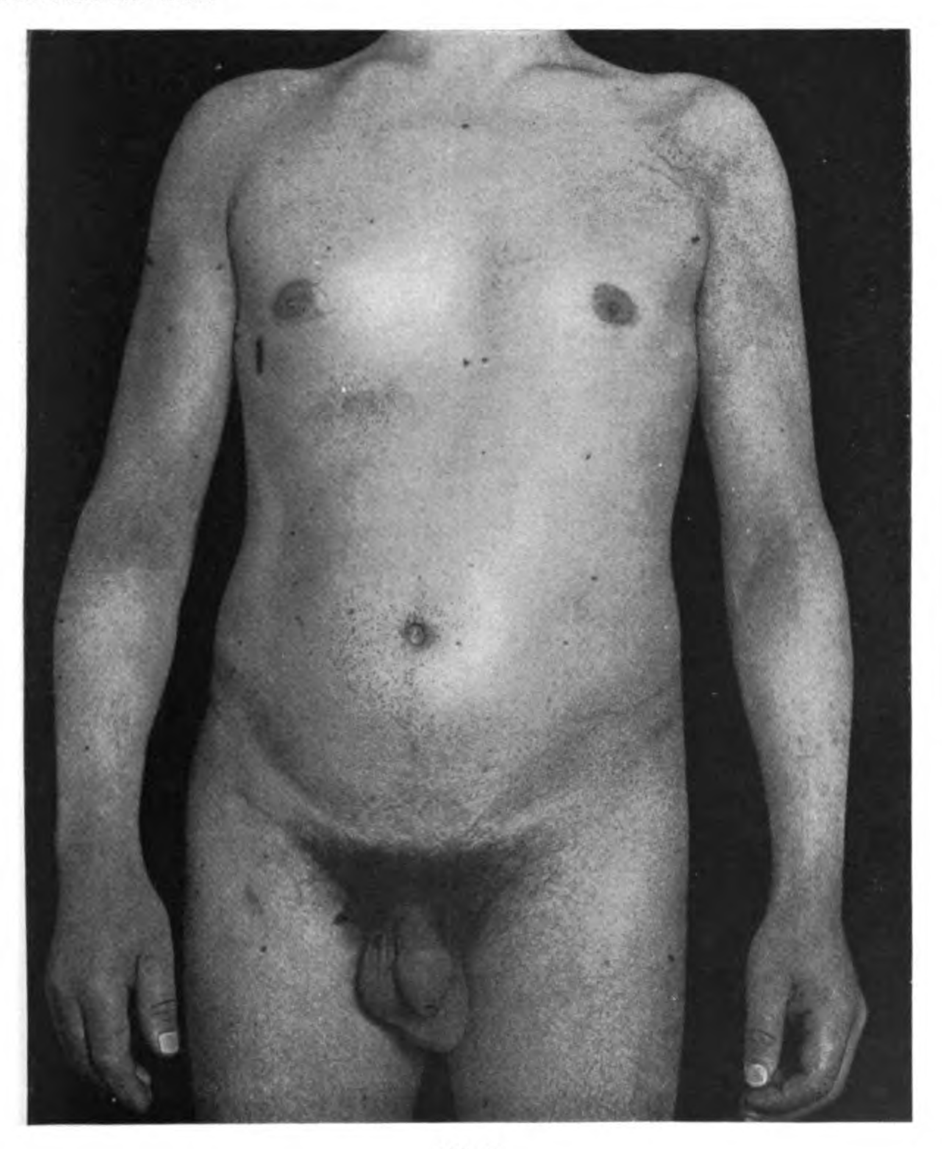


Abb. 7.

Einen Übergang zum follikulären Ekzem zeigt Abb. 13. Auch hier handelt es sich um ein in seinem Ablauf ganz den übrigen Fällen gleichendes Krankheitsbild. Aber die einzelnen Stippchen an der Peripherie zeigen fast ausschließlich follikulären Sitz.

Abb. 14 zeigt zum Unterschiede ein schön ausgebreitetes echtes follikuläres Ekzem, in die Gruppe der seborrhoischen Ekzeme gehörend.



Anfangs hielt ich die Erkrankung für ein Schweißekzem, zumal ich die ersten Fälle im Sommer beobachtete. Ich führte deshalb die Affektion unter dem Namen „Ekzema sudamen circumscriptum", aber später habe ich solche Fälle auch verschiedentlich im Winter und



Abb. 8.

ohne stärkere Schweißbildung beobachtet. Immerhin mag die Schweißsekretion in der Ätiologie der Erkrankung insofern eine gewisse Rolle spielen, als vielleicht eine vermehrte Schweißabsonderung eine leichte Maceration der Epidermis erzeugt und somit die Vorbedingung für die Entstehung der Erkrankung schafft. Meine Kranken waren meistens

Männer, nur dreimal habe ich die Affektion bei Frauen, bei Kindern habe ich sie — vielleicht zufälligerweise — niemals beobachtet.

Die Form der Erkrankung erinnert sehr an die artefiziellen



Abb. 9.

Dermatitiden, wie sie durch reizende Pflaster oder Salben entstehen. Auch bei diesen sieht man häufig ein diffus gerötetes entzündliches Zentrum, während die Peripherie aus deutlich getrennten, in gesunden Geweben sitzenden roten Stippchen (Papeln und Bläschen) besteht.

Zwischen Zentrum und Peripherie findet sich gewöhnlich ein Bezirk, wo diese Stippchen — die dann aber fast alle follikulär sitzen — von einem roten Hofe umgeben sind. Nach dem Zentrum zu wird dieser rote Hof immer größer, bis schließlich die roten Höfe konfluieren und in der

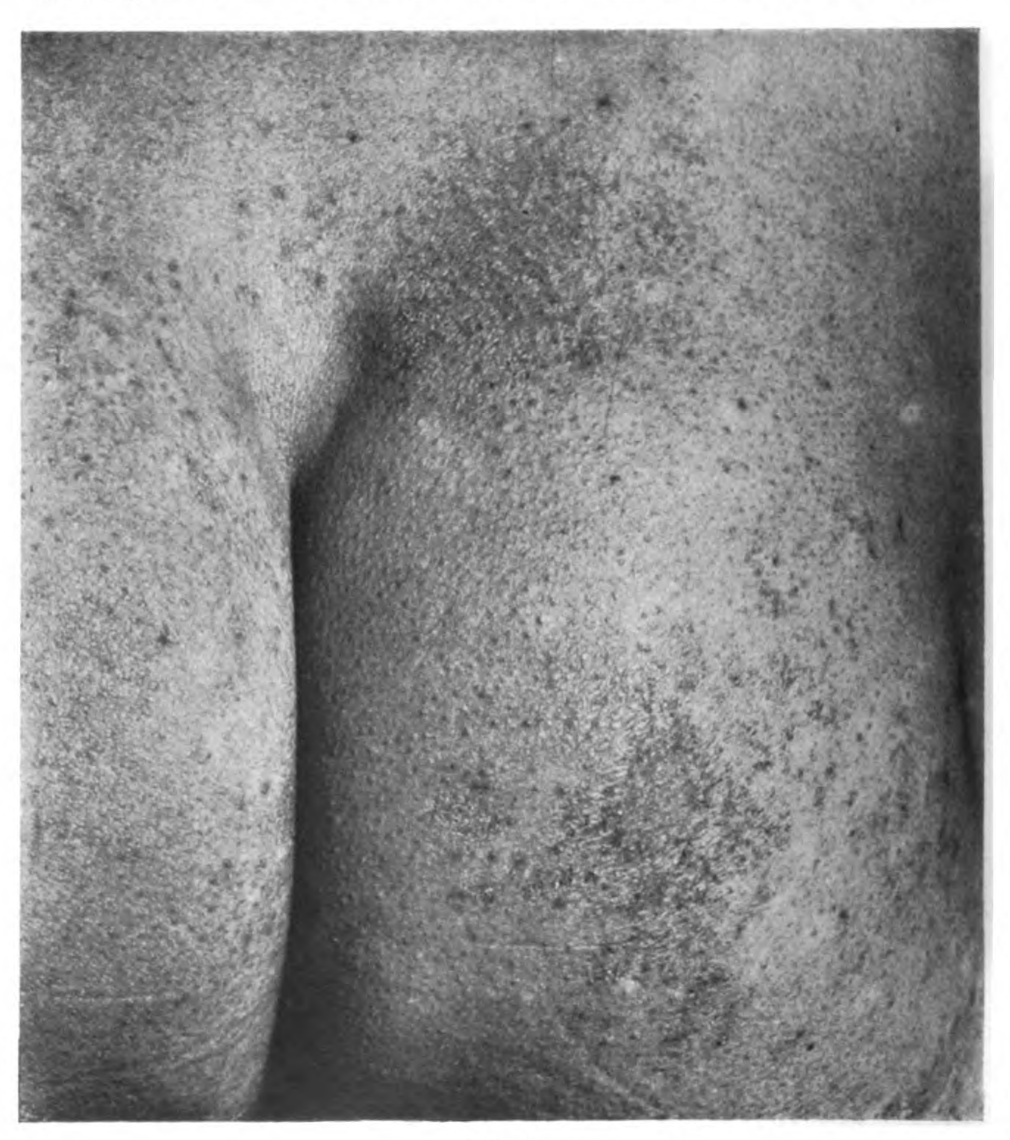


Abb. 10.

Mitte die diffuse Rötung zustande kommt. Der Vorgang ist ja leicht zu erklären. An der Peripherie, wo die reizende Substanz in verhältnismäßig schwacher Konzentration wirkt, dringt sie eben nur noch in die Follikel ein und erzeugt so eine follikuläre Dermatitis. Je stärker die Konzentration, desto größer die Entzündungsbezirke, desto größer aber auch die Wahrscheinlichkeit, daß die Substanz nicht nur auf die Follikel

und durch die Follikel, sondern direkt durch die interfollikuläre Epidermis hindurch wirkt. Wir bekommen dann etwa ein Bild, wie es sich in Abb. 10 darstellt, wo aber anamnestisch nichts von der Einwirkung einer solchen Substanz ermittelt werden konnte. Gegen einen solchen Entstehungsmodus spricht nun in den typischen oben beschriebenen Krankheitsfällen der ganze Verlauf. Einmal sitzen die Stippchen eben nicht follikulär, dann konfluiert das Zentrum erst nach Abheilung des Prozesses, zeigt also nicht, wie bei den artefiziellen Dermatitiden,



Abb. 11.

den intensivsten, sondern den schwächsten Grad der Entzündung, die ja überhaupt nicht annähernd so intensiv ist wie bei den artefiziellen Hautentzündungen. Das Zentrum ist ja auch nicht wie bei den artefiziellen Dermatitiden rot, sondern blaßbraun gefärbt. Gegen eine Entstehungsweise wie bei den artefiziellen Hautentzündungen spricht auch die zentrifugale Wachstumstendenz der Plaques, das langsame Wandern der Peripherie bei gleichzeitiger Abheilung des Zentrums, ferner das Auftreten unregelmäßig geformter und lokalisierter multipler Plaques. Alles das legt den Gedanken einer Mykose außerordentlich nahe, und ich habe auch versucht festzustellen, ob man nicht durch



Abschaben der Schüppchen an den frischen Herden auf kulturellem Wege oder durch mikroskopische Untersuchung excidierter Stippchen den Beweis für den infektiösen Charakter der Krankheit bringen könnte. Aber wer sich jemals mit solchen Versuchen abgegeben hat, weiß, daß uns heute noch immer die Technik zur Entscheidung solcher Fragen fehlt. Sobald es sich nicht um Faden- oder Hefepilze handelt, sondern um Kokken und Bakterien, ist der Beweis der infektiösen Natur schwer zu liefern. Da natürlich immer allerhand Mikroorganismen, insbesondere Staphylokokken auf der Haut vorhanden sind, so ist im Einzelfalle schwer nachzuweisen, daß sie das ätiologische Moment einer Erkrankung darstellen. In den oberen Epidermisschichten, besonders in den tieferen Lagen der Hornschicht sieht man hier und da vereinzelte Kokken und Stäbchen, aber nirgends irgendwelche größeren Ansammlungen. Impfversuche habe ich nicht vorgenommen. Nach dieser Richtung hin ist das Ergebnis also vorläufig negativ.

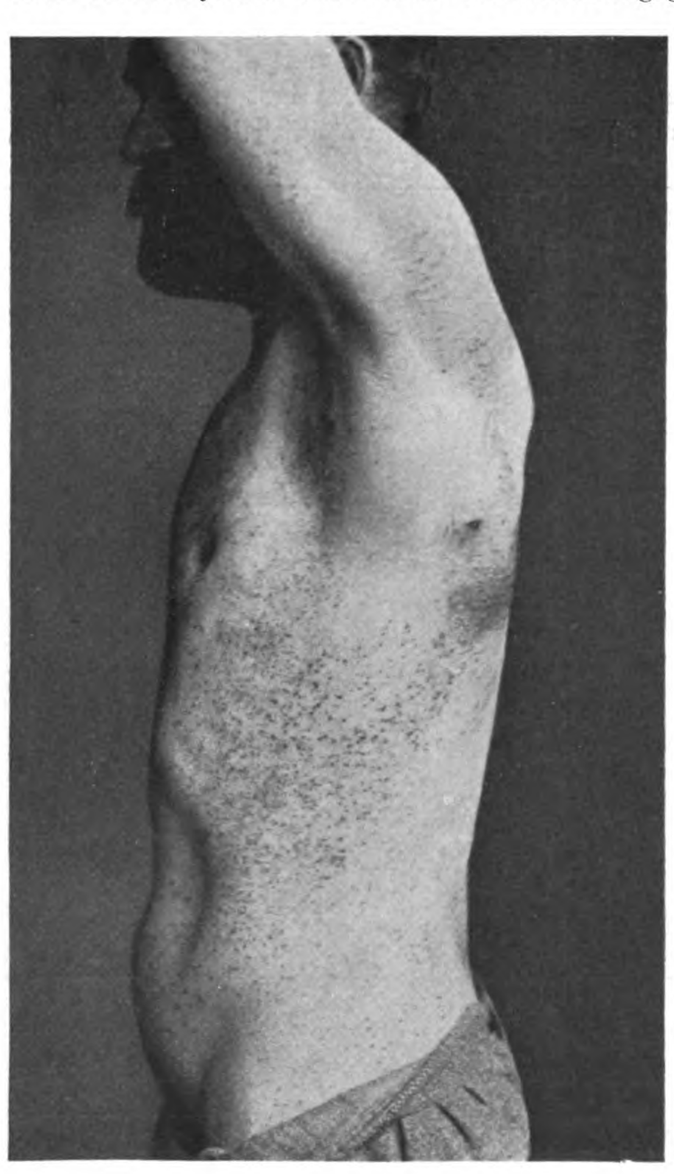


Abb. 12.

Sind wir nun berechtigt, die Krankheit überhaupt als Ekzem zu bezeichnen? Der benigne Charakter der Erkrankung, die Akuität der Affektion, das spontane Abheilen würde alle diejenigen, die nur ein

chronisches Ekzem anerkennen, alle, die bei jedem Ekzem eine konstitutionelle Anlage, zum mindesten eine örtliche Diathese verlangen, hindern, hier von einem Ekzem zu sprechen. Die meisten Autoren stecken die Grenzen des Ekzembegriffes nicht so eng. Aber man verlangt wenigstens einen eindeutigen pathologisch-histologischen Befund — eine Spongiose bzw. Bläschenbildung im Rete und eine Parakeratose im Stratum corneum. In den von mir untersuchten Präparaten war der Prozeß schon so weit vorgeschritten, daß — wie Abb. 9 zeigt — nur noch eine ausgesprochene Parakeratose nachgewiesen werden konnte. Aber dieser Befund läßt doch — vorderhand wenigstens — den Namen „Ekzem“ gerechtfertigt erscheinen. Am nächsten verwandt ist wohl unsere Affektion dem Unnaschen seborrhoischen Ekzem, dessen seborrhoischer Charakter ja längst zweifelhaft geworden, das aber — wie die Art seiner Ausbreitung und die nicht selten beobachtete Übertragung zeigen — höchstwahrscheinlich einen mykotischen Charakter trägt. Doch haben auffallenderweise weder Unna noch spätere Autoren, die über das Ekzema seborrhoicum gearbeitet haben, diese doch gewiß recht auffällige Form der Erkrankung erwähnt.


Abb. 13.

Es hat mich überhaupt außerordentlich gewundert, daß in allen diesen Jahren, in denen doch die dermatologische Publizistik sich durch eine unerhörte Fruchtbarkeit auszeichnete, meines Wissens diese Erkrankung von niemandem genauer beschrieben worden ist. Möglich ist ja, daß in der großen Literatur eine solche Beschreibung irgendwo

doch enthalten, mir aber entgangen ist. Ich wäre dann für einen Hinweis darauf sehr dankbar. Vielleicht haben aber die meisten Dermatologen die Affektion für so bekannt und so banal gehalten, daß sie eine besondere Beschreibung für überflüssig fanden. Jedenfalls habe ich in den gebräuchlichen Lehrbüchern nirgendwo eine Beschreibung dieser Ekzemform gefunden.

Ich habe eben gesagt, daß die Erkrankung dem Ekzema seborrhoicum nahesteht. Es gibt in der Tat Fälle von seborrhoischem Ekzem mit

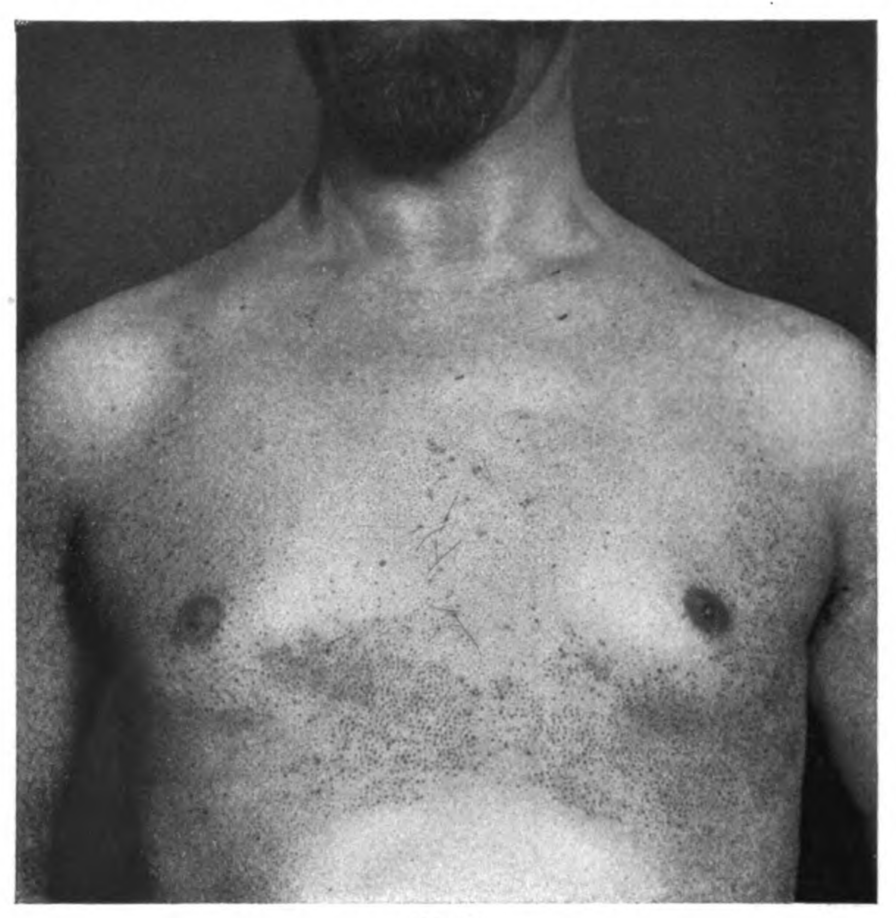


Abb. 14.

vorwiegend follikulärer Lokalisation, die dem oberflächlichen Anschein nach dem Ekzema „migrans" sehr ähnlich sind. Doch sitzen eben dann die einzelnen Stippchen ganz regelmäßig follikulär, wie das z. B. Abb. 14 sehr deutlich zum Ausdruck bringt.

Ich möchte noch mit ein paar Worten auf das sog. follikuläre Ekzem zurückkommen. Neisser und Jadassohn, die in ihrem Lehrbuch auf dieses Ekzem etwas ausführlicher eingehen, drücken sich folgendermaßen aus:

Eine besondere Beschreibung verdienen schließlich noch

1. Das Ekzema folliculare, d. h. entzündliche Ausschläge mit an die Follikel gebundenen stecknadelkopfgroßen Knötchen, die mehr oder weniger gruppiert stehen, oft und leicht aber sich in ekzematöse Flächen umwandeln. Oft entstehen sie nach starker Schweißabsonderung. (Das eigentliche Schweißekzem aber, „Ekzema sudamen", ist eine am Rumpf auftretende kleinpapulöse Eruption, die mit den Follikeln nichts zu tun hat. Oft wird es als Miliaria rubra bezeichnet.)

2. Neben diesen gleichsam nur zufällig primärfollikulären Eruptionen gibt es eine follikuläre Abart des mykotischen seborrhoischen Ekzems, welches besonders gern am Sternum sitzt. Oft findet sich ein runder diffuser, auffallend gelblichrötlicher „Ekzemfleck", in welchem die Follikel nur etwas deutlicher erhaben sind und welcher von einzelnen zerstreuten Follikelherden umgeben

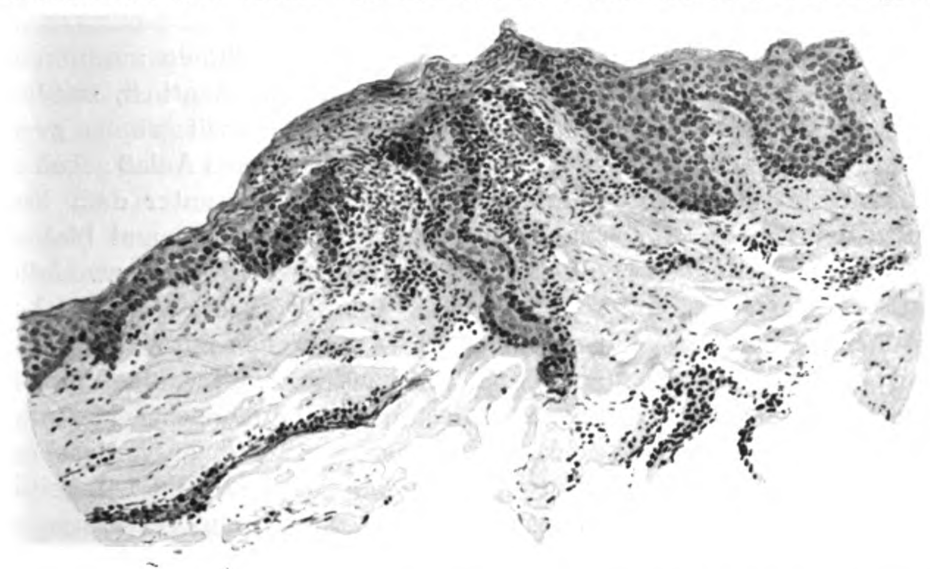


Abb. 15. Schnitt durch ein — zufällig an einem Schweißdrüsengang lokalisiertes — Stippchen.

ist. (Neuerdings will Török gerade aus dieser Form schließen, daß das ganze „seborrhoische Ekzem" nur eine Art Psoriasis und gar keine eigene Krankheitsform darstellt.)

3. Die von Malcolm Morris beschriebene Form des „Ekzem folliculare" kann man gar nicht zu den Ekzemen rechnen; es handelt sich um eine gruppierte Folliculitis, deren Knötchen nie nässen und eitern, falls nicht besondere Zufälligkeiten diese Eiterung erzeugen: Folliculitis aggregata sine suppuratione.

In keine dieser 3 Gruppen läßt sich unser wohlumrissenes Krankheitsbild einreihen, vor allem weil die Stippchen gar nicht an die Follikel gebunden sind. Auch die eigentümliche Form des Abheilens mit glattem braunen Zentrum wird von keinem der Autoren erwähnt.

So möchte ich denn die Aufmerksamkeit der Fachgenossen auf das beschriebene Krankheitsbild lenken und will nur wünschen, daß es bald gelingt, auch seine Ursachen klarzustellen.

Zur Pathogenese der Trichophytide.

Von
Prof. **Br. Bloch.**

(Aus der Dermatologischen Klinik Zürich.)

Die Pathogenese der unter dem Namen Tuberkulide zusammengefaßten tuberkulösen Hautmanifestationen hat bekanntlich, seitdem sich das Interesse der Dermatologen dieser Krankheitsgruppe zugewandt hat, zu zahlreichen und eingehenden Diskussionen Anlaß gegeben. Diese Diskussionen standen begreiflicherweise stark unter dem Einflusse der jeweils herrschenden allgemein pathologischen und biologischen Theorien der tuberkulösen Infektion und haben ihrerseits zweifellos auch oft zur Vertiefung und Beleuchtung dieser Theorien einiges beigetragen. Heute erscheint die Sachlage — wenn auch mit Jadassohn von einem restlosen Verständnis noch nicht gesprochen werden kann — doch insoweit aufgeklärt, als zum Zustandekommen eines Tuberkulids zwei Grundbedingungen erfüllt sein müssen: eine ausgesprochene Überempfindlichkeit des Hautorgans gegenüber den Tuberkelbacillen resp. ihrem spezifischen Produkte, dem Tuberkulin, und der Transport geformten Bazillenmaterials (tot oder lebend) auf dem Blutwege in die Haut. In dieser Auffassung decken sich, wenn auch in Details Differenzen vorhanden sein mögen, alle neuern zusammenfassenden Darstellungen dieses Gegenstandes, so vor allem die von Jadassohn, Lewandowsky und Zieler.

Wie man weiß, hat sich die Anschauung, daß die Tuberkulide Produkte einer Bacilleneinschwemmung in die Haut seien, erst allmählich und nicht ohne Widerspruch Bahn gebrochen. A priori lag ja gewiß die Annahme der Entstehung durch gelöste Toxine, in Analogie zur Genese der Arzneiexantheme, viel näher, und sie hat auch in der ursprünglichen Bezeichnung als ,,Toxituberkulides" durch Hallopeau ihren Ausdruck gefunden. Für diese Hypothese sprachen verschiedene Momente: klinisch das schubweise Auftreten von reichlich disseminierten Efflorescenzen, sowie ihre spontane Heilungstendenz, bakteriologisch das Mißlingen der meisten Versuche, den Bacillus in den Hautläsionen nachzuweisen; ferner die Tatsache, daß es gelingt, mit gelösten und (nach Zieler) sogar dialysiertem Tuberkulin tuberkulinähnliche Hautreaktionen zu erzeugen. Die Ansicht von der bacillären Natur der



Tuberkulide stützt sich dagegen hauptsächlich auf die — allerdings immer noch nicht sehr häufigen — positiven Bacillenbefunde, auf die experimentelle Erzeugung von Tuberkuliden beim Tier (Gougerot, Lewandowsky), auf die klinische und histologische Verschiedenheit der durch Tuberkulin hervorgerufenen, tuberkulidähnlichen Hauterscheinungen von den echten bacillären Tuberkuliden (Tschilin-Karian). Nicht zum wenigsten ist diese Anschauung durch die Entwicklung der modernen, von Pirquet begründeten und von Wolff-Eisner zuerst auf die Tuberkulide angewandten Allergielehre gefördert worden. Wie sehr man berechtigt ist, von einem Umschwung in dieser Frage zu reden, geht u. a. aus der Tatsache hervor, daß Neisser noch 1904 sagen konnte: „Das Gros der Knötchen (bei Lichen scrofulosorum) entsteht durch Einwirkung toxischer Substanzen", während ein Schüler Zielers 1914 zum Schluß kommt: „Es liegt deshalb nicht der geringste Grund vor, den Lichen scrophulosorum als eine tuberkulotoxische Dermatose zu bezeichnen" (Tschilin-Karian), und Jadassohns großes Referat in diesem Punkte in dem Satze ausklingt: „So bleibt denn mein Ceterum censeo, daß noch immer und immer mehr die Annahme von der Entstehung der Tuberkulide (in unserm Sinne) durch Bacillenimport in die Haut die einfachste und zwangloseste, mit den bekannten Tatsachen am besten in Einklang stehende Erklärung ist."

Es ist nun keineswegs meine Absicht, hier näher auf diese, bei der Pathogenese der Tuberkulide so viel erörterten Fragen einzugehen. Es ist das ja in letzter Zeit durch Zieler und vor allem durch Jadassohn in so ausgezeichneter und gründlicher Weise geschehen, daß ich meinerseits den Gedankengängen dieser Autoren kaum etwas Neues hinzufügen kann. Jedenfalls geht aus den bisherigen, so außerordentlich eingehenden und mühevollen Untersuchungen unserer besten Forscher hervor, daß der ganze Fragenkomplex gerade auf dem Gebiet der Tuberkulose sehr schwierig, wenn nicht unmöglich zu lösen ist. Das beruht z. T. auf der Natur der Tuberkulide selber, die ja, wie immer wieder betont wird, ein besonders Reaktionsvermögen der Haut gegen Tuberkelbacillen und ihre Produkte und damit das Fehlschlagen des Bacillennachweises geradezu zur Voraussetzung haben, zum andern Teil an den Bedenken, welche experimentelle Eingriffe an tuberkulösen Individuen, wozu bis zu einem gewissen Grade schon die Injektion größerer Tuberkulinmengen gehört, hervorrufen. Viel hinderlicher, ja geradezu ausschlaggebend ist jedoch noch ein anderer Umstand: Tuberkulide werden nur bei Individuen mit visceraler, bacillenhaltiger Tuberkulose beobachtet. Wir müssen daher bei allen unsern Überlegungen und Eingriffen das Vorhandensein von Bacillen im Organismus und gelegentlich in der Blutbahn mit in Rechnung ziehen. Diese Bacillen könnten, worauf besonders Jadassohn und Zieler hinweisen, latent in der Haut vor-



handen sein und erst beim Hinzutritt einer Tuberkulininjektion das Gewebe zur Produktion klinisch sichtbarer Veränderungen anregen [Erklärung des Auftretens von Lichen scrophulosorum nach Tuberkulininjektion[1])]; oder aber es werden, wie Lewandowsky will, durch Eingriffe, wie die Injektion von Tuberkulin, Bacillen aus innern Herden mobilisiert und durch die Blutbahn verschleppt.

Das Problem ist eben am tuberkulösen Menschen oder Tier — und nur bei diesen sind bisher Tuberkulide beobachtet worden — überhaupt nicht absolut lösbar. Wir sind daher, wenn wir weiter kommen wollen, gezwungen, uns nach Analogien umsusehen, und es liegt nahe, diese Analogie auf einem Gebiete zu suchen, das bei ähnlichen pathologischen Voraussetzungen mehr Chancen für eine experimentelle Lösung bietet. Es ist auch hier das Gebiet der Trichophytie, welches uns gestattet, einen Schritt weiter zu kommen.

Die Trichophytie ist nicht nur, wie das wohl heute allgemein anerkannt ist, in ihrem ganzen Ablauf und in ihrem biochemischen Verhalten grundsätzlich denselben Gesetzen der Allergie unterworfen wie die (Haut-) Tuberkulose, sondern die Analogie geht sogar so weit, daß wir in ihr eine Krankheitsgruppe unterscheiden können, welche in pathogenetischer und klinischer Beziehung den Tuberkuliden vollkommen entspricht. Die Kenntnis von der Existenz solcher „Trichophytide" ist bekanntlich neuern Datums. Die ersten und bisher auch die zahlreichsten und eingehendsten Mitteilungen stammen von Jadassohn und seinen Schülern (Guth, Chable, Saeves), weitere von Bloch, Lewandowsky, Rasch, Peddersen. In diesen Mitteilungen handelt es sich um die, dem Lichen scrophulosorum vergleichbare, lichenoide Trichophytidform, den Lichen trichophyticus. Bald darauf wurde von Bloch eine weitere Art von Trichophytid beschrieben, das subcutane, nodöse Trichophytid oder Erythema nodosum trichophyticum, das Pendant zum Erythema nodosum resp. induratum bei Tuberkulose und bei Lues. Auch diese Beobachtung ist nicht vereinzelt geblieben, indem später von Pulvermacher und Sutter über ganz ähnliche Erscheinungen berichtet worden sind, so daß wir heute bereits 6 Fälle kennen, welchen ich einen weitern, noch nicht

[1]) Das Auftreten von Lichen scrofulosorum ähnlichen Exanthemen nach cutaner oder transcutaner Tuberkulinapplikation ist bekanntlich von einer ganzen Reihe von Autoren, so vor allem von Klingmüller, Nobl, Moro, Delbanco usw. im Sinne der Toxinhypothese verwertet worden. Der Einwand, den Jadassohn und Zieler dagegen machen — daß es sich in diesen Fällen nur um die Manifestation latenter Herde handle —, ist theroretisch schwerwiegend, aber, solange die Existenz dieser latenten Herde nicht demonstriert werden kann, doch wohl nicht absolut stichhaltig. Auch der sehr interessante Versuch Tschilin-Karians, die Frage auf dem histologischen Wege zur Klärung zu bringen, verstärkt schließlich nur den Eindruck, wie schwierig die Entscheidung auf dem Gebiete der Tuberkulose zu treffen ist.



publizierten, typischen Fall hinzufügen kann. Eine dritte, in mancher Hinsicht sehr interessante Art von Trichophytid, das scarlatiniforme, ist endlich ganz neuerdings aus der Jadassohnschen Klinik von Sutter beschrieben worden.

Es ist ohne weiteres verständlich, daß bei der Erörterung der Pathogenese dieser Trichophytide der gleiche Fragenkomplex wieder auftaucht, der schon in der Lehre von den Tuberkuliden eine so große Rolle gespielt hat. Schon die Ähnlichkeit in den klinischen Erscheinungsformen beider Dermatosengruppen mußte in diese Richtung weisen. Dazu kommt, daß das Moment, das die neuere Tuberkulidforschung als das Wichtigste für das Zustandekommen solcher Dermatosen kennengelernt hat, nämlich die Existenz einer hochgradigen cutanen Allergie, auch bei den mit Trichophytiden behafteten Patienten in ausgesprochenem Maße angetroffen wird. Es kann gewiß kein Zufall sein, daß Trichophytide bis jetzt sozusagen ausschließlich bei jugendlichen Individuen (Ausnahmen bei Guth und Pulvermacher) beobachtet worden sind, daß stets eine tiefe, oft, wie in den Fällen von Sutter und Bloch, eine recht schwere und mit Allgemeinerscheinungen einhergehende primäre Trichophytie (Kerion Celsi) vorhanden ist und daß die Cutan- und Allgemeinreaktion nach Injektion von Trichophytin wohl immer eine sehr starke ist.

Wenn an der Bedeutung der cutanen Allergie für die Pathogenese der Trichophytide somit nicht gezweifelt werden kann, so läßt sich über das Wesen der zweiten Komponente, die zur Entstehung der Hautherde notwendig ist, des Antigens, nicht so ohne weiteres eine Aussage machen. Alle die Möglichkeiten, die schon bei der Lehre von den Tuberkuliden diskutiert worden sind, sind auch hier denkbar; denn die entzündliche Reaktion in der allergischen Haut muß jedesmal ausgelöst werden, wenn antigenes Material in derselben fixiert wird, gleichgültig, woher dieses Material stammt und auf welchem Wege es in die Haut gelangt ist. Von der Entstehung der Trichophytide durch ektogene multiple Inokulationen von Pilzen in die allergische Haut, an die Jadassohn in seiner frühesten Mitteilung gedacht hatte, hat dieser selber bald abgesehen. Ein solcher Modus würde uns nicht einmal das oft so weit ausgebreitete, fast universelle, lichenoide Trichophytid erklären können, noch viel weniger natürlich das subcutane oder scarlatinoide. Es ließe sich auch nicht mit der Tatsache in Einklang bringen, daß in den Efflorescenzen nur in äußerst seltenen Fällen Pilzelemente gefunden worden sind (von Guth und von Sutter in je einem Fall; mir selbst ist ein solcher Nachweis nie geglückt). Auch der Transport auf dem Lymphwege kann nur für einzelne Teilerscheinungen, z. B. für die die Entstehung des korymbiformen Trichophytids (vgl. Saeves und Sutter) in Erwägung gezogen werden. Für die Pathogenese der typischen



Trichophytide kann aber, wie ich von Anfang an betont habe und was auch Jadassohn annimmt, nur der hämatogene Transport von Antigen tatsächlich in Frage kommen. Ebenso ist es sicher, daß dieses Antigen letzten Endes aus dem ursprünglichen Krankheitsherd, dem Kerion, stammen muß. Ob es jedoch in gelöster Form — als Trichophytin — oder organisiert — als Spore oder als Pilzfaden — resorbiert und in die Haut verschleppt wird, das läßt sich hier ebensowenig a priori entscheiden wie bei den Tuberkuliden. Theoretisch sind beide Möglichkeiten in gleicher Weise denkbar. Nicht nur ist von Jadassohn und mir beobachtet worden, daß in der Umgebung von Trichophytinintradermoreaktionen Knötchen auftreten können, welche sich klinisch von den Efflorescenzen des Lichen trichophyticus nicht unterscheiden lassen — also der ganz analoge Vorgang wie beim Lichen scrophulosorum — sondern es kann im Grunde genommen auch die Wirkung eines embolisierten Pilzfadens oder einer Spore nur als die Wirkung des darin enthaltenen, durch die Auflösung freigewordenen, trichophytischen Endotoxins aufgefaßt werden.

Eine Verschleppung von Bacillen aus einem visceralen Herd durch den Blutstrom ist uns bei der Tuberkulose ganz geläufig. Bei der Trichophytie hätte eine solche Annahme früher auf den größten Widerstand stoßen müssen. Seitdem wir jedoch gelernt haben, in der Trichophytie keine unter allen Umständen lokale Dermatose zu sehen, sondern eine Krankheit, welche oft auch innere Organe — Blut, Milz, Lymphdrüsen und Gelenke — und den ganzen Biochemismus in Mitleidenschaft ziehen kann, ist uns eine solche Vorstellung viel geläufiger geworden. Für sie spricht schon, wie Jadassohn hervorhebt, das Vorhandensein von Pilzelementen im Granulationsgewebe der Trichophytia profunda. Viel wichtiger ist aber der ganz neuerdings von Sutter histologisch und kulturell geführte Nachweis von Pilzen in einer Lymphdrüse bei einem Fall von schwerster Trichophytia profunda mit scarlatinoidem und lichenoidem Trichophytid. Diesem Befund kommt zweifellos für die Pathogenese der Trichophytide eine prinzipielle Bedeutung zu. Im Zusammenhang mit der von Saeves festgesetzten Tatsache, daß es bei Meerschweinchen gelingt, durch intrakardielle Sporeninjektionen Hauttrichophytie zu erzeugen, führt sie zunächst ganz ungezwungen zu der Schlußfolgerung — die auch von Sutter gezogen wird —, daß in der Pathogenese der Trichophytide hämatogen in die Haut verschleppte Pilzelemente dieselbe Rolle spielen, wie, nach der Annahme der meisten Autoren, die Tuberkelbacillenaussaat bei der Entstehung der Tuberkulide. Diese Ansicht erhält eine weitere Unterstützung durch den ebenfalls von Sutter geführten kulturellen Nachweis von Pilzelementen in Licheneffloreszenzen, 48 Stunden nach Exanthemausbruch.



Trotz diesen zunächst so überzeugenden Tatsachen halte ich aber die Akten über die Pathogenese der Trichophytide — speziell über die Frage, ob sie als Toxi- oder Sporentrichophytide anzusehen sind — nicht für endgültig geschlossen. Die große Wichtigkeit der Sutterschen Beobachtung liegt vor allem darin, daß sie uns die reale Möglichkeit der Sporenverschleppung aus dem Kerion in die Lymphdrüsen und von da via Blutkreislauf in die Haut nahebringt, und damit die Pathogenese der Trichophytide und diejenige der Tuberkulide in Analogie setzt. Ob ein solcher Mechanismus bei der Entstehung der Trichophytide stets oder auch nur in der Regel wirklich zutrifft, ist damit nicht — ebensowenig wie für die Tuberkulide — entschieden. Die Entstehung durch Toxinüberschwemmung des Blutes ist nach wie vor ebenso sehr in den Bereich des Möglichen zu ziehen.

Man könnte für diese Auffassung ins Feld führen, daß das Bindeglied — der Nachweis von Pilzelementen im Blut — immer noch aussteht, obschon die Züchtung des Trichophytinpilzes aus dem Blut methodisch eher leichter sein müßte als diejenige des Tuberkelbacillus. Doch wiegt dieser Einwand, da er rein negativer Natur ist, nicht zu schwer. Immerhin müßte gerade beim Lichen trichophyticus die Zahl der ins Blut ausgeschwemmten Sporen eine sehr große sein, wenn jedes einzelne der dabei auftretenden zahllosen Knötchen, so wie es diese Auffassung voraussetzt, durch mindestens eine embolisierte Spore hervorgerufen wird. Eine solche Sporenüberschwemmung kommt mir nicht gerade sehr wahrscheinlich vor, noch weniger als eine entsprechende Bacillenüberschwemmung beim Lichen scrophulosorum, die hier mit der Gutartigkeit des ganzen Krankheitsbildes und dem Wohlbefinden des Patienten kaum in Einklang zu bringen ist. Auch für die Entstehung eines diffusen Erythems und Exanthems — wie es S u t t e r als scarlatiniformes Trichophytid beobachtet hat — scheint mir aus allgemein pathologischen Gründen die Toxingenese viel plausibler. Für das nodöse Trichophytid haben beide Hypothesen a priori gleich viel Wahrscheinlichkeit.

Den Anstoß zu solchen Überlegungen und zu den später mitzuteilenden Versuchen gab ursprünglich eine klinische Beobachtung, die ich zunächst hier referieren will.

Es handelt sich um eine Patientin, bei welcher durch experimentelle Verimpfung von Achorion Quinckeanum auf dem linken Oberarm ein mäßig infiltrierter Trichophytie- resp. Favusherd erzeugt worden war. Zu einer Zeit, als dieser Herd schon vollständig in Abheilung begriffen war und nur noch eine leichte Randentzündung aufwies, wurde am linken Vorderarm 0,1 Trichophytin intradermal injiziert. An diese Injektion schloß sich nun nicht nur eine sehr starke örtliche Reaktion, sondern auch ein Exanthem vom Aussehen des klassischen E r y t h e m a

exsudativum multiforme Hebrae an. Dieses Erythem trat am zweiten Tag nach der Injektion symmetrisch an beiden Händen und im Gesicht auf, zugleich aber in assymmetrischer Weise am linken Vorderarm, und zwar hier direkt im Anschluß an die Reaktionszone, indem sich deren Rand unmittelbar in einzelne papuloerythematöse Herde von typischem Aussehen auflöste. Die Eruption lief in 10 Tagen ab. Pilze konnten in dem ursprünglichen Trichophytieherd am linken Oberarm zu dieser Zeit überhaupt nicht mehr nachgewiesen werden.

Die ganze Affektion kann zwanglos nur gedeutet werden als eine Art von Trichophytid, und zwar vom früher nicht gekannten Typus des Erythema exsudativum multiforme, das hervorgerufen wurde durch die Resorption des injizierten — und vielleicht auch des im Trichophytieherd noch vorhandenen — Trichophytins und seine Fixierung in der hochgradig allergischen Haut. Pilze selber können dabei kaum im Spiele sein; denn es handelt sich von Anfang an nicht um einen sehr tiefgehenden oder infiltrierten Herd, Drüsenschwellungen waren nicht vorhanden, und zudem war der ursprüngliche Herd zur Zeit der Eruption bereits in vollem Rückgang begriffen und ergab kulturell und mikroskopisch ein negatives Resultat.

Von dieser Beobachtung ausgehend, bedeutete es nur einen kleinen Schritt weiter, zu untersuchen, ob es nicht gelingen würde, bei einem trichophytinüberempfindlichen Menschen durch intravenöse Injektion von Trichophytin ein Trichophytid artefiziell zu erzeugen und so zu demonstrieren, daß tatsächlich eine Entstehung dieser Exanthemform durch gelöstes Antigen möglich ist. Die Verhältnisse für ein solches Experiment liegen eben bei der Trichophytie insofern viel günstiger, als sich hier Krankheit, d. h. Vorhandensein des Erregers, und die Allergie zeitlich trennen lassen. Bei einem tuberkulösen Individuum, bei dem nach der Injektion von Tuberkulin Hauterscheinungen auftreten, läßt sich die Anwesenheit von Tuberkelbacillen irgendwo im Organismus nie ausschließen und es bleibt immer der — tatsächlich auch von den erfahrensten Autoren (Lewandowsky, Jadassohn usw.) — hervorgehobene Einwand bestehen, daß die experimentell hervorgerufenen Hautläsionen (es handelt sich de facto um Lichen scrophulosorum) nicht dem injizierten Tuberkulin ihre Entstehung verdanken, sondern den Bacillen resp. Bacillensplittern, die vorher schon latent in der Haut saßen oder durch die Tuberkulininjektion aus visceralen tuberkulösen Herden, die bei solchen Individuen immer vorhanden sind, mobilisiert und in die Haut verschleppt werden.

Bei der Trichophytie besteht diese Schwierigkeit nicht. Hier können wir warten, bis die Krankheit vollständig abgelaufen und nur noch die Allergie vorhanden ist. Der Einwand, daß dann infolge irgendwelcher Injektionen auftretende Erscheinungen nicht auf das injizierte Material,



sondern auf latent vorhandene Erreger zu beziehen seien, fällt hier vollständig außer Betracht. Es ist nichts darüber bekannt und wohl kaum möglich, daß sich nach völliger Abheilung einer Trichophytie noch irgendwo im Organismus Sporen oder Mycelien befinden. Wir müßten sonst, was noch nie beobachtet worden ist, hier und da von solchen Herden ausgehende manifeste Rezidive sehen, ein Vorkommen, das uns bei der Tuberkulose so geläufig ist. Ich habe daher auch immer darauf hingewiesen, daß eine positive Trichophytinreaktion — und in Analogie auch eine positive Tuberkulinreaktion — strenggenommen nicht beweist, daß der Reagierende mit einer Trichophytie resp. einer Tuberkulose noch behaftet ist, sondern evtl. nur, daß er einmal eine solche Krankheit durchgemacht hat. Bevor ich weiter auf diese Dinge eingehe, seien nun zunächst die Versuche selber angeführt.

Fall 1.

Anamnese: M. O., 16jähriger Knabe, tritt am 13. XII. 19 in die Klinik ein. Er war im Stalle beschäftigt und erkrankte, zugleich mit 2 andern Knaben aus derselben Anstalt, vor etwa 8 Wochen zuerst an einem entzündlichen Herde der rechten Ellenbogenbeuge, dann (vor 5 Wochen) an mehreren Stellen des Kopfes.

Status praesens: Es handelt sich um eine typische Trichophytie. Es finden sich einmal sehr zahlreiche, größere und kleinere, runde, scharf begrenzte Herde an beiden Armen (rechts 5, links 3) und im Gesicht (Stirn, Wangen, Augenlider, Nase, Kinn). Die Herde zeigen alle Stadien der Aus- und Rückbildung und sind teils oberflächlich, teils mäßig infiltriert. Nur zwei Herde auf der Stirn zeigen, soweit sie in die Augenbrauengegend übergehen, tiefgehende Entzündung. Das linke obere Augenlid ist ödematös geschwollen, die Cilien stecken in Pusteln.

Ein großer Teil des behaarten Kopfes wird von einem mächtigen, 15 : 15 cm im Durchmesser haltenden Kerion Celsi eingenommen, das sich vom Hinterhaupt über den Scheitel hinweg bis fast zur Stirne hinzieht. Im Zentrum ist bereits eine weitgehende Rückbildung eingetreten. Der Herd ist hier eingesunken und vernarbt, während die Peripherie noch wallartig erhaben ist und aus höckrigem, Eiter sezernierendem Granulationsgewebe besteht. Hinter dem linken Ohr ist ein weiterer 6 : 7 cm großer, kaum infiltrierter Herd (früher soll auch er erhaben gewesen sein).

Am Stamm finden sich keine Trichophytieherde, wohl aber ein ausgesprochenes lichenoides Trichophytid. Dasselbe erstreckt sich über Brust, Abdomen und mediane Rückenpartien und besteht aus fast nur an den Follikeln lokalisierten stecknadelspitz- bis kopfgroßen, ziemlich derben Knötchen, von blau- und braunrötlicher Farbe und etwas vermehrter Konsistenz. An manchen Stellen findet sich gruppenweise Häufung dieser Knötchen; auf der Brust sitzen den Papelchen oft zentral kleine Püstelchen auf, an andern Orten Schüppchen und Krüstchen. Die Haut fühlt sich an allen diesen Bezirken rauh, reibeisenartig an.

Die Haut der Extremitäten ist frei von solchen Knötchen. In den Haaren der Kerionherde, sowie in den Schuppen der oberflächlichen Trichophytieeffloreszenzen zahlreiche Sporen resp. Mycelien.

Die Lymphdrüsen der Suboccipital-Nacken- und Halsregion sind stark geschwollen und ziemlich derb.

Im Blut ist die Leukocytenzahl vermehrt (21 000).

Die Diazoreaktion im Harn ist positiv.



Die Temperatur ist 37,3. — Im übrigen ist der Befund ein normaler. In den Licheneffloresecenzen sind Pilze nicht nachweisbar (weder mikroskopisch noch kulturell).

Verlauf der Erkrankung und Beschreibung der Experimente.

15. XII.: Aus der Armvene werden 20 ccm Blut entnommen, in flüssigen Agar aufgefangen und Platten gegossen. Die Platten bleiben in der Folge steril.

16. XII.: Über der linken Schulter intradermale Injektion von Trichophytin 0,1 ccm. Über der rechten Schulter Mororeaktion (Lanolin-Trichpohytin aa.).

17. XII.: Intradermoreaktion sehr stark positiv. Im Zentrum 1 cm große Blase, darum herum hochentzündlicher 5-Fr.-Stück großer Hof. An der Morostelle zahlreiche, hochrote Knötchen, stecknadelkopfgroß, teilweise mit Bläschen versehen.

18. XII.: Intradermoreaktion noch stärker und größer. Zentrale Nekrose, auf dem peripheren Hof zahlreiche Bläschen. An der Morostelle tragen fast alle Knötchen ein Bläschen mit intensiv rotem Hof.

19. XII: An der Intradermostelle tritt die lichenoide Beschaffenheit stärker in den Vordergrund, zahlreiche follikuläre Papelchen, z. T. vesikuliert. Moro blaßt ab.

Excision einer retroaurikulären Lymphdrüse. Die Hälfte davon eingebettet und geschnitten, die andere Hälfte verrieben und auf Maltoseagar verimpft. Weder kulturell noch mikroskopisch lassen sich Pilze nachweisen.

20. XII.: Intradermo: Der ganze Bezirk gleicht sehr der frühern Mororeaktion, besonders an der Peripherie, follikuläre Knötchen mit zentralen Pustelchen. Diazo schwach positiv.

23. XII.: Leukocyten im Blut: 13 000 pro cmm. Diazo negativ.

30. XII.: Der Kerionherd ist stark abgeflacht, beginnt sich zu epithelisieren. Haare fehlen in seinem Bereich vollständig.

5. I. 20.: Auf der Vorderseite des Rumpfes ist das lichenoide Exanthem noch deutlich vorhanden, auf dem Rücken nur über den Schulterblättern, wo früher die Intradermo- und Mororeaktion gemacht worden war. Im Blut 11 000 Leukocyten pro cmm. An den Extremitäten kein Exanthem.

8. I. 20.: Über der Mitte des Sternums wird median 0,1 ccm 10% Trichophytinlösung injiziert.

9. I. 20.: Reaktion sehr stark positiv. Gut 5-Fr.-Stück große, rundliche, erhabene, hochrote Scheibe. Im Zentrum zahlreiche miliare Bläschen (ekzematoid), dann Zone mit nicht vesiculierten Papelchen und schließlich periphere, einfach erythematöse Zone. Von diesem Reaktionsherd aus zieht ein etwa $^1/_2$ cm breiter, lebhaft geröteter Streifen zur rechten Axilla hin. Axillardrüsen druckempfindlich.

10. I. 20.: Reaktion immer noch so stark wie am vorhergehenden Tag.

12. I. 20.: Reaktion abgeblaßt. Zentral Schuppung.

15. I. 20.: Es wird eine intradermale Injektion mit 0,1 Trichophytin gemacht, das vorher im Vakuum bei 35 Grad zur Trockene eingedampft und dann wieder in Wasser aufgenommen worden war. Die Reaktion fällt positiv aus (3 Kontrollversuche bei gesunden Personen negativ).

20. I. 20.: Kerion fast abgeheilt. Auch der Lichen ist stark zurückgegangen. Nur noch vereinzelte Gruppen spärlicher Knötchen sichtbar.

22. I. 20.: Haut vollkommen normal. Kein Exanthem mehr. Die Herde an den Armen und im Gesicht geschwunden unter teilweiser Hinterlassung einer bläulichbräunlichen Verfärbung und leichter Abschilferung. Kerionherd flach,



im Niveau der übrigen Haut teilweise vernarbt. Nirgend Pilze oder Sporen nachweisbar. Temperatur normal.

26. I. 20.: 0,1 Trichophytin intradermal appliziert ergibt starke Reaktion mit Blase im Zentrum. Exanthem vollständig geschwunden. Haut normal.

23 I.: Beginn der intravenösen Trichophytininjektion. 1% Trichophytin 0,1 intravenös injiziert. Keine Reaktion.

24. I.: 1% Trichophytin 1,0 intravenös. 6 Stunden später Temperatur 37,6°. Haut unverändert.

25. I.: Völliges Wohlbefinden.

27. I.: 10% Trichophytin intravenös 1,0. Am Abend Temperatur 39,7°. Puls 140. Haut unverändert normal.

28. I.: Temperatur normal. Haut glatt, normal. Leukocyten 8 200.

3. II.: 10% Trichophytin 0,5 intravenös. Keine Reaktion.

4. II.: Zweimal im Verlauf des Tages je 0,5 ccm 10% Trichophytin. Keine Reaktion.

5. II.: Zweimal (0,5 und 0,6) 10% Trichophytin.

6. II.: Zweimal je 0,6 10% Trichophytin.

7. II.: Zweimal je 1,0 10% Trichophytin. Keine Reaktion.

9. II.: 0,2 und 0,3 unverdünntes Trichophytin. Haut blaß, normal.

10. II.: Um 8 h, 12 h, 4 h je 0,3 unverdünntes Trichophytin. Temperatur abends 37,5°.

11. II.: Um 8 h 0,4, um 4 h 0,5 Trichophytin. Um 12 h nachts verspürt Patient ein starkes Jucken und Brennen am ganzen Körper. Der herbeigerufene Wärter konstatiert eine scharlachähnliche diffuse Rötung und einige Quaddeln.

12. II.: Der Patient zeigt bei der Morgenvisite ein ausgedehntes Exanthem. Dasselbe setzt sich zusammen aus zahllosen, meist, aber durchaus nicht ausschließlich, an den Follikeln lokalisierten Knötchen. Es ist sehr stark ausgeprägt auf der Brust und am Abdomen, wo sich fast jeder Follikel und manche interfollikuläre Partie daran beteiligt. Die Knötchen sind steckelnadelspitz- bis kopfgroß, konisch, von rosa oder bräunlichroter Farbe und tragen z. T. auf der Kuppe ein kleines Bläschen. In dem Bezirk der frühern Intradermoreaktion auf dem Sternum sind die Knötchen etwas lebhafter gerötet. Die Haut fühlt sich bei dem Darüberstreichen rauh an. Auf dem Rücken dasselbe Bild, nur mit weniger zahlreichen Knötchen. Eine Ausnahme bilden die Schulterblätterregionen. Hier fällt schon von weitem eine sehr lebhafte Rötung auf. Sie kommt zustande durch die hier sehr dicht stehenden, akut entzündlichen, halbkugeligen, zugespitzten Knötchen, von denen einzelne etwas vesikulös sind.

An den untern Extremitäten finden sich spärliche Knötchen von derselben Beschaffenheit, hauptsächlich an den Oberschenkeln.

Obere Extremitäten: Auch hier hat sich ein ausgesprochen lichenoides Exanthem ausgebildet. Es finden sich Knötchen von derselben Beschaffenheit wie am Rumpfe über beide Arme ausgebreitet, doch sind an beiden Vorderarmen einige Bezirke dadurch ausgezeichnet und schon von weitem sehr auffallend, daß hier die Knötchen besonders zahlreich und dicht stehen und sich durch ihre intensive Rötung aus der Umgebung hervorheben. Es betrifft das vornehmlich, doch (soweit sich das noch beurteilen läßt) nicht ausschließlich Hautstellen, an welchen früher oberflächliche Trichophytieherde saßen oder durch intradermale Trichophytineinspritzungen Reaktionen provoziert worden waren. Das Gesicht und die Hände sind vollkommen frei, ebenso die Schleimhaut. Die Narben auf dem behaarten Kopf scheinen heute etwas stärker gerötet zu sein. Temperatur normal. Lymphdrüsen nicht geschwollen. — Allgemeinbefinden gut. Diazo negativ.

13. II.: 0,7, 0,8 Trichophytin intravenös injiziert. Temperatur 37,4°. Lichenoides Exanthem etwas weniger ausgeprägt.

14. II.: Zweimal je 1,0 Trichophytin intravenös injiziert. Temperatur am Abend 40,1°. Es werden Wickel gemacht; von weitern Injektionen wird abgesehen.

15. II.: Kein Fieber mehr. — Der Lichen am Stamm hat abgenommen, an den Armen noch deutlich. Besonders stark ausgeprägt und hier noch vielfach vesikulös ist er an einer Partie des rechten Armes, die sich von der rechten Ellenbeuge aus über eine Strecke nach oben und unten hin erstreckt, desgleichen auf der Beugeseite des linken Vorderarmes. In den Bläschen und Papeln sind keine Pilze nachweisbar.

16. II.: Am Stamm nur noch wenige Knötchen. Auch an den Armen hat das Exanthem stark abgenommen.

20. II.: Der Patient tritt vollständig geheilt, abgesehen von spärlichem Haarwuchs an der Stelle des frühern Kerion, aus.

Fall 2.

Anamnese: 8jähriger Knabe. Vor 6 Wochen Keuchhusten. Vor 4 Wochen Beginn des jetzigen Leidens. Unter mäßigem Fieber trat ein über den ganzen behaarten Kopf, besonders über die vordere Hälfte ausgebreiteter Ausschlag auf. Es bildeten sich Schwellung, Eitersekretion und Krusten, ferner — seit wann wird nicht angegeben — ein Ausschlag am Körper. Der Appetit war schlecht, das Körpergewicht nahm ab. — Der Knabe war viel mit Vieh in Berührung. Eine Schwester leidet zu gleicher Zeit an einem kreisrunden, schuppenden Herd auf der Haut des Kinnes.

Status praesens. (3. XII. 1919.) Der Knabe macht einen schwer kranken Eindruck. Ernährungszustand schlecht.

Auf der Haut sind zwei voneinander ganz verschiedene Exantheme auseinanderzuhalten.

Das erste nimmt das Gesicht und den größten Teil des behaarten Kopfes ein. Es handelt sich hier um eine typische, aber außergewöhnlich stark ausgebildete tiefe Trichophytie. Es finden sich auf dem Kopfe sehr zahlreiche, etwa 20, 50-cts.- bis 2-Frs.-Stück große, erhabene, granulierte, eiternde Kerionherde, die z. T. konfluieren. Sie bedecken insgesamt den größten Teil des Schädels. Soweit noch Haare in den Geschwülsten vorhanden sind, lassen sie sich leicht ausziehen und weisen mikroskopisch massenhaft Sporen und Mycelien auf. Auch im Gesicht, besonders an der Stirn, finden sich Trichophytieherde, oberflächlicher Art, soweit sie in der glatten Haut sitzen, tief infiltriert dort, wo sie auf den behaarten Kopf übergreifen.

Ein total anderes Exanthem findet sich auf der Haut des Stammes und der Extremitäten. Es ist am stärksten ausgeprägt auf dem Rücken sowie am Abdomen und auf den unteren Brustpartien. Die Efflorescenzen werden gebildet durch flache, runde, stecknadelspitz- bis kopfgroße eitrige Bläschen mit weißlich opakem Inhalt. Diese Pustelchen sind meist von einem schmalen, mehr oder minder lebhaft geröteten Saum umgeben. Manchmal ist dieser Saum etwas erhaben, so daß die ganze Efflorescenz als zentral pustulierte Papel anzusprechen ist. Fast der ganze Stamm ist von diesen Efflorescenzen übersät. An einigen Stellen, so in der Nähe des Nabels und an den seitlichen Partien des Abdomens, konfluieren sie sogar zu größeren zusammenhängenden Plaques, die nur spärliche Reste intakter Haut freilassen. Ein Teil der Püstelchen resp. Papulopüstelchen ist an den Follikeln lokalisiert, andere sind zweifellos ohne Beziehung zu solchen. Die Haut zwischen diesen Efflorescenzen ist entweder blaß und normal, oder aber



mit unregelmäßigen, etwa linsengroßen roseolaartigen Flecken besetzt. Dieselben Erscheinungen finden sich auf der Haut des Rückens, besonders reichlich an den untern und den paravertebralen Partien. Auch hier ist das weitaus häufigste und am meisten hervortretende Symptom das stecknadelgroße, pralle, halbkugelig sich vorwölbende Püstelchen mit rotem Saum, das, soweit es follikulär sitzt, oft eine äußerst feine zentrale Einziehung aufweist.

An den untern Extremitäten erstreckt sich das Exanthem, im ganzen etwas abnehmend, bis zu den Füßen, auf Beuge- und Streckseiten in gleicher Intensität. Die Form der Efflorescenzen ist dieselbe wie am Rumpfe: stecknadelkopfgroße Püstelchen mit rotem, manchmal etwas erhabenem Hof, sowohl interfollikulär als follikulär, und in letzterem Falle häufig zentral von einem Lanugohärchen durchbohrt. Über beiden Tibiakanten findet sich, in symmetrischer Anordnung, je eine etwa 5-Frs.-Stück große etwas derbe Plaque, die aus der Konfluenz solcher Eiterbläschen entstanden ist.

Etwas weniger reichlich sind diese Efflorescenzen an den obern Extremitäten ausgebildet. Am dichtesten stehen sie hier auf den Beugeseiten der Vorderarme und am Handgelenk. Eine dichte Aussaat findet sich ferner auf der Streckseite sämtlicher Finger bis zur Nagelwurzel.

Es handelt sich also um ein symmetrisch ausgebreitetes Exanthem am Stamm und an den Extremitäten. Seine Efflorescenzen werden dargestellt durch meist etwa stecknadelkopfgroße, pralle Pusteln mit mehr oder minder rotem Saum, der entweder im Niveau der umgebenden Haut liegt oder etwas erhaben, papulös erscheint. Diese Pusteln sind an oder zwischen den Follikeln lokalisiert und konfluieren vielfach zu zusammenhängenden, unregelmäßigen Plaques. Am Stamm finden sich auch einzelne rein makulöse Efflorescenzen.

Nachzutragen wäre noch, daß die symmetrischen Plaques unterhalb der Patellaxe beim Eintritt noch nicht vorhanden waren, sondern am ersten Spitaltage in kurzer Zeit aufschossen. Cervikal- und Suboccipitaldrüsen vergrößert. Diazoreaktion positiv. Im übrigen ergibt die Untersuchung der Schleimhäute, der innern Organe, des Nervensystems usw. nichts Besonderes.

4. XII.: Temperatur erhöht (38,5°). Leukocyten 12 000 pro cmm.

5. XII.: Neue Efflorescenzen an beiden Beinen, unterhalb den Kniescheiben zahlreiche Bläschen mit serös-eitrigem Inhalt, etwa 2 mm Durchmesser, mit schmalem roten Saum, da und dort in dichtgedrängten Gruppen beisammen. Der Inhalt solcher Bläschen wird auf Maltoseagar verimpft, mit negativem Resultat.

Ebenso negativ verlief die Verimpfung von 50 ccm Blut. Am rechten Oberarm wird 0,1 Trichophytin intradermal eingespritzt. Temp. 40°.

6. XII.: Intradermoreaktion stark positiv. Im Zentrum 2 mm Durchmesser haltendes Bläschen mit rotem, 5 cm breitem Hof. Temperatur 40,3°. Patient liegt immer noch schwer danieder, ißt wenig. Die Pusteln sind vielfach größer, bis linsengroß, geworden, doch hat die periphere Rötung etwas abgenommen.

7. XII.: Die Intradermoreaktion hat noch zugenommen, bildet einen Herd von 5 : 8 cm Durchmesser, der besetzt ist von zahlreichen miliaren Pusteln und dadurch eine auffallende Ähnlichkeit mit dem großen allgemeinen Exanthem aufweist. Das Exanthem am Rumpf ist entschieden blasser, manche Pusteln sind am Eintrocknen. Temperatur 38,8°.

8. XII.: Die Intradermoreaktion im Zentrum etwas abgeblaßt, in der Peripherie die Pusteln etwas größer. — Das Exanthem ist am Zurückgehen, die Pusteln z. T. am Eintrocknen.

9. XII.: Exanthem am Stamm vollständig in Regression. Die Bläschen sind verschwunden, an ihrer Stelle die Haut noch etwas gerötet und mit dünnen



Krüstchen bedeckt. An vereinzelten Stellen des Rumpfes noch Bläschen vom früher beschriebenen Charakter vorhanden, reichlicher noch an den Extremitäten, besonders auf der Beugeseite der Vorderarme, auf dem Dorsum manus, an den Fingern und auf den großen Zehen. Auf den Streckseiten der Ober- und Unterschenkel sind neue Pusteln aufgetreten, während die Herde unterhalb der Kniescheiben am Eintrocknen sind. An der Injektionsstelle besteht immer noch eine Reaktion, die sich aus oberflächlichen, auf gerötetem Grund sitzenden Pusteln zusammensetzt und dem am Körper verbreiteten Exanthem zum Verwechseln ähnlich sieht. Die Herde auf dem Kopf wenig verändert. Diazoreaktion positiv. Temperatur immer über 38°.

10. XII.: 0,1 Trichophytin am linken Vorderarm intradermal injiziert. In den folgenden Tagen entwickelt sich auch hier eine mächtige Reaktion, Schwellung und Rötung, die sich über den ganzen Vorderarm und einen Teil des Oberarmes erstreckt und in lymphangitischen Strängen zur Axilla zieht. Auf der Reaktionsstelle erscheinen auch diesmal nach 2 Tagen zahlreiche oberflächliche Pusteln, so daß das Bild vollkommen dem des spontanen Exanthems am Rumpf gleicht. Im Zentrum, an der Einstichstelle, große Blase.

Zwei hinter dem Sternocleidomastoideus liegende Lymphdrüsen werden exstirpiert. Weder histologisch noch kulturell lassen sich darin Pilzelemente nachweisen.

13. XII.: Die zentralen Blasen an der Injektionsstelle geplatzt und eingetrocknet, die peripheren haben sich weiter ausgedehnt.

15. XII.: Reaktionsstelle heilt unter Schuppung ab.

18. XII.: Diazoreaktion noch positiv. Patient fiebert immer noch, sieht sehr mitgenommen aus, stark abgemagert (21,5 kg schwer).

20. XII.: Die sehr festhaftenden Krusten auf dem Kopf werden im Chloräthylrausch entfernt; darunter zerfetztes, vielfach unterminiertes Granulationsgewebe.

21. XII.: Temperatur sinkt unter 37°. Leukocytenzahl 16 000.

23. XII.: Auf dem behaarten Kopf an Stelle der Kerionherde zahlreiche tiefe Ulcera.

30. XII.: Ulcera gereinigt, vom Rande her epithelisierend. Allgemeinbefinden bedeutend besser. Haut des Rumpfes blaß, glatt normal, an den Armen bräunlich und schuppend. Diazoreaktion negativ. Leukocytenzahl 10 000.

8./9. I. 20.: Eine erneut vorgenommene intradermale Trichophytininjektion ergibt dasselbe pustulöse Bild wie früher, aber in viel geringerer Intensität. Im weiteren Verlauf heilen die Kerionherde allmählich ab und vernarben. Temperatur normal. Starke Gewichtszunahme.

20. II.: Vollständige Heilung. Auf dem Kopfe etwa 25 teils kahle, teils mit spärlichen kurzen Haaren bedeckte, mehr oder weniger narbig veränderte, z. T. unregelmäßig verruköse Flecken, an dem Ort der früheren Kerionherde.

Beginn der intravenösen Trichophytininjektionen.

20. II.: 1% Trichophytin injiziert, 0,1, 0,5.

21. II.: Temperatur 37,8. Haut unverändert.

22. II.: Temperatur immer noch erhöht.

23. II.: 0,2 Trichophytin unverdünnt intravenös injiziert.

24. II.: 0,2 und 0,4 Trichophytin injiziert.

25. II.: Dreimal im Verlauf des Tages je 0,4 Trichophytin injiziert. Im Verlauf des Tages ist auf der vorher absolut normalen Haut ein Exanthem aufgetreten. Dasselbe ist am deutlichsten auf den Streckseiten der Ober- und Vorderarme. Es finden sich hier in sehr großer Zahl Knötchen. Diese tragen



durchaus lichenoiden Charakter. Sie sind kaum stecknadelkopfgroß, etwas konisch zugespitzt, von hellroter, manchmal auch bräunlichroter Färbung; einige sind von einem schmalen roten Saum umgeben, andere tragen an der Spitze ein minimales Bläschen. Die Haut fühlt sich rauh an. Auf der Beugeseite dieselbe Erscheinung, aber weniger stark ausgeprägt. Am Stamm ist die Haut in der Lendengegend, am Abdomen und auf den Seitenteilen leicht gerötet; auch hier zeigt sich ein lichenoides Exanthem. Die Knötchen stehen nicht sehr dicht, meist follikulär und sind nur wenig röter als die Umgebung. Auch auf den Streckseiten der Oberschenkel einige Knötchen.

Über der rechten Kniescheibe ein etwa 20 cm großer erythematöser Fleck. Kein Jucken.

26. II.: Haut: status idem. 0,4 Trichophytin injiziert. Temperatur abends 39,6°.

27. II.: Temperatur normal. Dreimalige Injektion von je 0,3 ccm Trichophitin. Patient tritt aus.

8. III.: Am Nabel ein etwa 1-Fr.-Stück großer Herd, der sich aus bräunlichen, leicht schuppenden follikulären Knötchen zusammensetzt und einem Lichen scrophulosorum zum Verwechseln ähnlich sieht. Auch sonst noch am Rumpf hier und da follikuläre Knötchen.

15. III.: Pat. stellt sich in der Poliklinik wieder vor. Der Lichen scrophulosorum ähnliche Herd am Abdomen ist immer noch sichtbar, aber etwas flacher und bräunlicher. Im übrigen normaler Status.

Ich fasse zunächst noch einmal die wichtigsten Punkte aus beiden Krankengeschichten zusammen.

Im ersten Fall handelt es sich um eine seit etwa 8 Wochen bestehende Trichophytie, auf dem Kopf ein mächtiges Kerion Celsi, das im Zentrum bereits resorbiert ist, zahlreiche oberflächliche Herpes-tonsurans-Efflorescenzen an den Armen und im Gesicht. Die Halslymphdrüsen sind geschwollen. Es besteht eine erhebliche Leukocytose und eine positive Diazoreaktion. Die Temperatur ist über die Norm erhöht. Am Stamm findet sich ein typischer Lichen trichophyticus.

Die lokale Trichophytinreaktion fällt sehr stark positiv aus, sowohl bei intradermaler Injektion als nach Moro. Bemerkenswert ist dabei die Form dieser Reaktion — sie ist teils kleinvesikulös (ekzematoid), teils ausgesprochen papulös (lichenoid) — und die schon von Jadassohn beobachtete Fortpflanzung der Reaktion längs der Lymphbahn.

Die mikroskopische und kulturelle Untersuchung der Licheneffloreszenzen, des Blutes und einer excidierten geschwollenen Retroauriculardrüse auf Pilze ergibt ein negatives Resultat.

Etwa 6 Wochen nach dem Spitaleintritt — 14 Wochen nach Beginn der Erkrankung — wird mit intravenösen Injektionen von steigenden Mengen von Trichophytin begonnen, zu einer Zeit, da alle klinischen Krankheitserscheinungen längst geschwunden und völlige Heilung eingetreten ist.

Diese Injektionen verlaufen anfangs reaktionslos; erst die Einspritzung von 1,0 10% Trichophytin führt zur Temperatursteigerung (39,7°), ohne aber auf der Haut Erscheinungen hervorzurufen. Solche



zeigen sich erst dann, als zu mehrmaligen Injektionen von konzentriertem Trichophytin an demselben Tage — also gewissermaßen zur Überschwemmung des Organismus mit Trichophytin — übergegangen wird (am 12. IV., also etwa 3 Wochen nach Beginn des Versuches).

Es tritt, und zwar ohne Fieber, zuerst eine scharlachähnliche, rasch vorübergehende Rötung der ganzen Hautdecke auf, die gefolgt wird von einem über den ganzen Stamm und die obern Extremitäten (weniger auf den Beinen) verbreiteten Exanthem. Der Ausschlag stellt nichts anderes dar als einen typischen Lichen trichophyticus. Dieser hält sich in seiner Ausdehnung z. T. an die Grenzen des früheren spontanen lichenoiden Trichophytides, z. T. überschreitet er sie aber erheblich. So befällt er, und zwar in hohem Grade, beide Arme, die früher vollständig freigeblieben waren. Bemerkenswert ist auch die Intensität dieses Lichens an den Stellen früherer Lokalreaktionen nach intracutaner resp. percutaner (Moro-) Trichophytinapplikation (Schulter und Arme), sowie an einigen (nicht allen) Stellen, die früher Sitz oberflächlicher Trichophytieherde waren.

Bei der weiteren Fortsetzung der Trichophytininjektionen tritt noch einmal (nach 2 mal 1,0 Trichophytin an einem Tag) hohes Fieber (40,1°) auf, aber ohne neue Knötcheneruption. Im übrigen blaßt das lichenoide Exanthem allmählich ab.

Im ganzen hat der Patient vom 23. I. bis zum 12. II., d. h. bis zum Datum des Auftretens des Exanthems in 19 Injektionen etwa 3 ccm unverdünntes Trichophytin, nachher (bis zum 15. II.) noch 4,3 (in 5 Injektionen) intravenös erhalten.

Der zweite Fall, der einen 8jährigen Knaben betrifft und in der Rekonvalescenz nach Keuchhusten auftritt — was vielleicht nicht ohne Bedeutung ist — stellt sich als ein viel schwereres Krankheitsbild dar. Es bestehen auf dem behaarten Kopf mehr als 20 mächtig wuchernde Kerionherde, im Gesicht oberflächliche Trichophytiescheiben. Die Krankheit, die seit etwa 4 Wochen besteht, hat den Patienten schwer mitgenommen. Er ist stark abgemagert, elend und hoch fieberhaft (bis 40°). Die Lymphdrüsen in der Nähe des Kopfes sind geschwollen. Die Diazoreaktion ist positiv.

Neben den außergewöhnlich zahlreichen und mächtigen Keriontumoren auf dem Kopf besteht bei diesem Patienten ein sehr merkwürdiges, über den ganzen Körper mit Ausnahme des Gesichts ausgebreitetes pustulöses und papulo-pustulöses Exanthem. Die Efflorescenzen, die es zusammensetzen, sind ganz vorwiegend stecknadelkopfgroße Bläschen, mit meist citrig getrübtem Inhalt, die von einem lebhaft roten Saum umgeben sind oder einem Papelchen von derselben Farbe aufsitzen. Daneben finden sich auch in geringerer Zahl einfach makulöse Partien. Der Sitz der Efflorescenz ist sowohl folli-



kulär als auch interfollikulär. Am zahlreichsten sind sie an den untern Partien des Rumpfes, vorn und hinten zu treffen, doch bleiben auch die oberen und untern Extremitäten nicht verschont. In den ersten Tagen des Spitalaufenthaltes treten noch einige frische Schübe desselben Exanthems auf, das im übrigen dann ziemlich rasch verschwindet.

Ob dieses eigentümliche Exanthem mit der bei dem gleichen Patienten bestehenden Trichophytie in direktem Zusammenhang steht, und daher als pustulöses resp. papulo-pustulöses Trichophytid aufzufassen ist, kann, da es sich hier um ein zum erstenmal beschriebenes Vorkommnis handelt, zunächst nicht mit Sicherheit entschieden werden; doch spricht dafür das Auftreten des Ausschlages in der Acme der Trichophytie und die Schwierigkeit, die Dermatose irgendwo anders unterzubringen. Vor allem aber maßgebend für diese Auffassung ist der Umstand, daß die intradermale Injektion von Trichophytin eine ganz eigentümliche und ungewöhnliche Reaktion zur Folge hatte, eine sehr akute Dermatitis, mit massenhafter Bildung von Bläschen und Pusteln — also ein Bild, das demjenigen des spontanen Exanthems bei demselben Patienten vollkommen entspricht. Wir müssen wohl annehmen, daß hier unter dem Einfluß einer besonders schweren Trichophytie sich eine zeitweise excessive Überempfindlichkeit der Haut herausgebildet hat, die sich bis zur Blasenbildung steigert.

Der Inhalt der Pusteln erwies sich als steril, und ebensowenig konnten aus dem Blute oder aus den excidierten Lymphdrüsen Pilze gezüchtet werden.

Auch bei diesem Patienten wurden nach Eintritt der völligen klinischen Heilung (etwa 14 Wochen nach Krankheitsbeginn) intravenöse Trichophytininjektionen appliziert. Die Haut war um diese Zeit seit etwa 2 Monaten normal. Die ersten Injektionen von verdünntem (1%) Trichophytin ergeben außer einer Temperaturerhöhung (37,8°) nichts Abnormes. Erst die mehrmalige Einspritzung von relativ großen Mengen verdünnten Trichophytins hatten, wie im ersten Fall, ohne begleitendes Fieber das Auftreten eines Exanthems zur Folge, und zwar handelte es sich auch hier um eine knötchenförmige Eruption, einen Lichen trichophyticus. Das Exanthem ist zum größten Teil, doch nicht ausschließlich, follikulär angeordnet und verbreitet sich über die Haut der Arme (reichlicher auf der Streckseite), des Stammes und in geringerm Grade der untern Extremitäten. Es ist im ganzen weniger akut und auch weniger intensiv als im ersten Fall und verschwindet ziemlich rasch wieder, bis auf einen, dem Lichen scrophulosorum täuschend ähnlichen Herd in der Nähe des Nabels, der sich noch nach Wochen hält. Einen Punkt, auf den später zurückzukommen ist, möchte ich hier besonders betonen: Bei dem Patienten war während der ganzen vorausgegangenen Krankheitsperiode, während er täglich



genau inspiziert worden war, keine Andeutung eines spontanen lichenoiden Exanthems zu beobachten.

Die Menge von Trichophytin, welche dem Patienten während 5 Tagen bis zum Auftreten des Exanthems intravenös verabreicht wurde, betrug 2,015 in 9 Injektionen. Es ist zu bemerken, daß der Patient viel kleiner und nur etwa halb so schwer war wie der erste.

Eine weitere Injektion von 0,4 Trichophytin, am Tage nach dem Auftreten des Exanthems, hatte eine Temperatursteigerung auf 39,6° zur Folge, ohne daß dabei eine Exacerbation des Exanthems eingetreten wäre. Am folgenden Tage verlief die dreimalige Injektion von je 0,3 Trichophytin ohne Reaktionserscheinung.

In den vorstehend mitgeteilten Beobachtungen erscheinen mir mehrere Dinge bemerkenswert:

Zunächst einmal als Bestätigung bereits mitgeteilter, aus den Forschungen der letzten Jahre bekannter Tatsachen:

Die Trichophytie kann unter Umständen nicht nur lokal, an der Eintrittspforte, sondern auch ganz allgemein zu recht schweren Krankheitserscheinungen führen. Es gilt das nach den bisherigen Feststellungen vor allem für die von den Tieren übertragenen Formen und für die Infektion jugendlicher Individuen. In den hier mitgeteilten Fällen sind als solche Erscheinungen zu nennen: hohes Fieber, Prostration, Appetitlosigkeit, starke Gewichtsabnahme, ferner Leukocytose und Lymphadenitis. Milz- und Gelenkschwellungen fehlen, dagegen fand sich in beiden Fällen als Symptom des gestörten Stoffwechsels die zum erstenmal von Sutter erwähnte positive Diazoreaktion.

Durch die vorliegenden Beobachtungen wird ferner der Kreis der Trichophytidformen erweitert. Zu den bisher bekannten, dem zuerst von Jadassohn beschriebenen Lichen trichophyticus, der das weitaus häufigste Trichophytid darstellt und auch in einem meiner Fälle vorhanden war, und dem nodösen subcutanen Trichophytid (Erythema nodosum trichophyticum Bloch) gesellen sich — wenigstens mit großer Wahrscheinlichkeit — als neue Typen das Erythema exsudativum multiforme trichophyticum und das pustulöse Trichophytid.

Warum in dem einen Fall die eine, im andern Fall eine andere Form von Trichophytid zur Ausbildung kommt, dafür läßt sich ebensowenig eine restlos befriedigende Erklärung geben wie für die analogen Erscheinungen bei der Tuberkulose oder der Syphilis. Aus den Beobachtungen geht immerhin hervor, daß dabei individuelle, nicht weiter erklärbare Dispositionen des Hautorgans eine Rolle spielen müssen; denn die hier mitgeteilten Fälle haben auf cutane Applikation des Trichophytins morphologisch in genau gleicher Weise reagiert wie auf das spontan auf dem Blutwege der Haut zugeführte Antigen; lichenoid

bei dem Lichen trichophyticus, mit einer pustulo-vesiculösen Dermatitis bei dem pustulösen Trichophytid. Daß daneben auch Art, Menge und Haftstelle des Antigens (z. B. bei dem nodösen Trichophytid), vielleicht auch der Grad und Sitz der Allergie von Bedeutung sein können, läßt sich nicht von der Hand weisen. Die Hauptbedeutung der vorliegenden Beobachtungen liegt aber meines Erachtens in einer andern Richtung.

Wie oben auseinandergesetzt wurde, hat sich die Pathogenese der Trichophytide sehr viel rascher geklärt als diejenige der Tuberkulide. Das ist sehr begreiflich. Nicht nur liegen hier die Verhältnisse viel einfacher und übersichtlicher, sondern man konnte auch von den vielfachen Diskussionen und Versuchsresultaten, welche das Studium der tuberkulösen Exantheme zutage gefördert hatte, unmittelbar profitieren. So ergab sich von vornherein als Bedingung für das Zustandekommen eines Trichophytids das Vorhandensein einer hochgradigen Allergie der Haut und der hämatogene Transport von antigenem Material in dieselbe. Durch die Versuche von Jadassohn und seinen Schülern (Saeves, Hanava, Guth, Sutter), vor allem durch den erst jüngst erfolgten Nachweis von geformten Pilzelementen in einer Lymphdrüse und in Lichenknötchen, schien die Frage, ob Pilze oder gelöstes Toxin die Ursache der Trichophytide bilden, in ersterem Sinne entschieden. Es wäre damit ein Problem, das bei den Tuberkuliden erst im Verlauf vieler Jahre und nach langwierigen Kontroversen eine, wenigstens teilweise befriedigende, Lösung fand, hier sehr früh aufgeklärt.

Meine Versuche demonstrieren nun aber, daß die Sache doch nicht so einfach liegt. Es gelingt nämlich, wie ich gezeigt habe, auch noch bei vollständig abgeheilten Trichophytikern, sofern noch eine Allergie vorhanden ist, durch intravenöse Injektion von gelöstem antigenem Material — Trichophytin — Trichophytide, und zwar im speziellen Fall einen Lichen trichophyticus hervorzurufen. Der Einwand, daß durch solche Injektionen latente Trichophytonnester mobilisiert werden, sei es in einer Drüse oder in der Haut selber, ist dabei aus Gründen, die schon oben angeführt worden sind, sowie auf Grund des negativen Resultates der Verimpfung von Drüsen- und Blutmaterial in unseren Fällen von vornherein auszuschalten. Man könnte aber vielleicht versucht sein, gegen die vorgebrachte Erklärung folgendermaßen zu argumentieren: Das injizierte Trichophytin hat nicht das Trichophytid im eigentlichen Sinne des Wortes „erzeugt", sondern vorher im Sinne einer Trichophytie resp. eines Trichophytides spezifisch veränderte, aber anscheinend (d. h. klinisch-makroskopisch) abgeheilte, latent erkrankte Gewebspartien zur nochmaligen Reaktion gebracht. Dafür ließe sich die bekannte (bes. auch von Zieler betonte) Tatsache



anführen, daß lokale Tuberkulinreaktionsstellen (alte Pirquet-Papeln) sehr häufig auf eine erneute Tuberkulininjektion entzündlich aufflammen, und es stände damit völlig im Einklang, daß in unserm ersten Falle die alten (Moro- und Intradermo-) Reaktionsstellen, sowie auch einige von den Hautpartien, die früher Sitz einer oberflächlichen Trichophytie gewesen waren, besonders intensiv auf die intravenöse Injektion reagiert haben.

Diese Auffassung läßt sich jedoch aus verschiedenen Gründen nicht halten. Zunächst einmal ist schon im ersten Fall der Lichen auf die Trichophytininjektion an Stellen aufgetreten, an denen vorher, trotz sorgfältiger klinischer Beobachtung, keinerlei Erscheinungen einer exogenen oder hämatogenen Trichophytie bemerkt worden waren, so z. B. an den Extremitäten. Im zweiten Fall war das durch die Trichophytininjektion erzeugte Trichophytid nicht nur in der Lokalisation, sondern auch in seiner Form (Lichen) völlig verschieden von dem spontanen (pustulösen) Trichophytid. Gegen eine solche Annahme fällt ferner schwer der Umstand ins Gewicht, daß das experimentelle Trichophytid nicht auf eine einmalige, von einer Allgemeinreaktion gefolgten (Fieber) Trichophytininjektion aufgetreten ist, sondern sich, bei normaler Temperatur und völligem Wohlbefinden, erst an die protrahierte intravenöse Zufuhr von Trichophytin angeschlossen hat. Man müßte also schon so argumentieren: Es bestanden bei den Patienten latente Gewebsläsionen, welche durch hämatogene verschleppte Sporen erzeugt waren. Diese Läsionen blieben während des ganzen Krankheitsverlaufes unter der Schwelle der klinischen Sichtbarkeit und wurden auch auf eine von Fieber begleitete Trichophytininjektion hin nicht manifest, sondern erst nach weiterer Trichophytinzufuhr, und zwar dann plötzlich, aber ohne allgemeine Begleiterscheinungen.

Das wäre aber eine Hypothese, die so viele unbewiesene und unbeweisbare Faktoren enthält, daß sie nicht gut ernst genommen werden kann. Viel näher liegend, einfacher und natürlicher und vor allem den Tatsachen entsprechend, ist die Annahme, daß das experimentelle Trichophytid zustande gekommen ist durch das Antigen, das in gelöster Form injiziert und auf dem Blutweg in die Haut transportiert worden ist.

Es war von vornherein nicht anzunehmen, daß das injizierte Trichophytin für sich allein genügt, um ein Exanthem vom Typus eines Trichophytids hervorzubringen. Alle experimentellen und klinischen Erfahrungen sprechen vielmehr in dem Sinne, daß der allergische Zustand des Hautorgans eine unerläßliche Vorbedingung zur Erzielung eines solchen Resultates ist.

Immerhin schien es mir zur Kontrolle doch vorteilhaft, die Wirkung von intravenösen Trichophytininjektionen bei normalen,



d. h. nicht trichophytinüberempfindlichen Personen zu verfolgen. Wie vorauszusehen, verliefen diese Injektionen in Bezug auf das Auftreten von Hauterscheinungen vollständig negativ. Ich begnüge mich daher mit einem summarischen Bericht.

Es erhielten die erste Versuchsperson (F. A., 17 jährig, weiblich, chron. Gonorrhoe) in 18 Injektionen insgesammt 5,48 ccm Trichophytin, die zweite Versuchsperson (E. A., 21 j., weibl., Gon.) in 19 Injektionen 6,1 ccm, die dritte (B. A., 18 j., weibl., Gon.) in 12 Injektionen 3,78 ccm Trichophytin. Alle diese Injektionen verliefen, abgesehen von sporadischen geringen Temperaturerhöhungen, vollständig reaktionslos. Nach dem Ausgang dieses Versuches, der mit der seit Wolff-Eisner und Pirquet herrschenden Lehre von den Tuberkuliden durchaus übereinstimmt, kann es kaum einem Zweifel unterliegen, daß für die Entstehung des experimentellen Trichophytids mindestens 2 Faktoren notwendig sind, das hämatogene Antigen und die Hautallergie.

Was für das experimentelle Trichophytid bewiesen ist, muß natürlich auch für das spontane möglich sein, und wir kämen somit zum Schluß, daß — wie ich das von Anfang an betont habe — für die Genese der Trichophytide ebensosehr das in den Blutgefäßen zirkulierende, in die allergische Haut gelangende, gelöste Toxin (Trichophytin) in Betracht kommt, wie die Sporendissemination. Damit wird selbstverständlich die prinzipielle Bedeutung der Jadassohnschen Befunde und seine Aufstellung einer „Trichophytose" in keiner Weise geschmälert. Ich glaube vielmehr, wir müssen uns hier, wie überall in der Biologie, vor dem Schematisieren hüten. Gewiß werden in Wirklichkeit beide Entstehungsweisen nebeneinander hergehen, wie das Zieler an einer Stelle (S. 262) auch für die Tuberkulide als das wahrscheinlichste erklärt.

Das eine Mal wird die Toxinüberschwemmung des Blutes die größere Rolle spielen, ein anderes Mal sind es korpuskuläre Pilzelemente, welchen die Hauptaufgabe zukommt. Nur so lassen sich zwanglos alle beobachteten Fakta deuten. Für das Verständnis der Pathogenese eines Trichophytids sind ja beide Auffassungen prinzipiell gar nicht zu unterscheiden; denn der biologische Vorgang ist im Grunde genommen derselbe, ob das Trichophytin, welches bei seiner Einwirkung auf die allergische Haut die Lichenefflorescenzen erzeugt, an Ort und Stelle aus einer zufällig im Capillargefäß steckengebliebenen Spore entstammt (anders als durch die Auflösung und das Freiwerden des Endotoxins läßt sich die Wirkung ja auch in diesem Falle nicht vorstellen) oder ob es schon im ursprünglichen Krankheitsherd durch denselben Prozeß, die Mykolyse, frei geworden ist und erst dann resorbiert und durch die Blutbahn in die allergische Haut gebracht worden ist. Wenn die Entscheidung, welche von beiden Möglichkeiten die häufigere oder die



allein zulässige ist, bei den Tuberkuliden zu so vielen Diskussionen Veranlassung gegeben hat, so ist das weniger prinzipiellen Momenten zuzuschreiben als eben praktischen Erwägungen, da eben die hämatogene Aussaat von Tuberkelbacillen doch für den Patienten eine ganz andere Bedeutung hat als die bloße Toxinresorption.

Es wäre natürlich nicht richtig, auf Grund der mitgeteilten Versuche bei Trichophytie ohne weiteres auch die Lehre von den Tuberkuliden zu revidieren. Immerhin weisen sie darauf hin, daß auch hier die Frage noch nicht endgültig im Sinne der bacillären Ätiologie entschieden ist.

Literatur.

Bloch, Die allgemein pathologische Bedeutung der Dermatomykosen. — Chable, Über Kerion Celsi u. lichenoides Exanthem bei Audouinscher Mikrosporie. Dermatol. Zeitschr. 1917. — Delbanco, s. Zieler. — Gougerot et Laroche, Reproduction expérimentale des tuberculides humaines, C. r. de la Soc. de biol. 1907. Arch. de méd. expérim. 1908. — Guth, Über lichenoide Trichophytie. Dieses Archiv. 1913. — Hanawa, Dermatol. Wochenschr. **57**. — Jadassohn, Über die Tuberkulide. Dieses Archiv **119**. 1914, und Über die Trichophytie, Allgemein.-Pathologisches u. Klinisches. Berlin. Klin. Wochenschr. 1918. — Klingmüller, Beiträge zur Klinik der Tuberkulose. Dieses Archiv **69**. 1904. — Lewandowsky, Die Tuberkulose der Haut. Berlin 1916. — Moro, s. Zieler, u. Tschilin-Karian. — Nobl, Zur Pathogenese des Lichen scrophulosorum. — Peddersen, Ein Beitrag zum Studium der Pathogenese der sekundären Trichophytide. Dermatol. Zeitschr. **24**. 1917. — Pulvermacher, Zur Klinik u. Pathogenese der Trichophytide. Dermatol. Zeitschr. **27**. 1919. — Rasch, Secondary lichenoide Trichophytide in association with Kerion Celsi. British Journal of Dermatol. 1916. — Saeves, Experimentelle Beiträge zur Dermatomykosenlehre. Dieses Archiv **123**. — Sutter, Zur Kenntnis der Pathogenese der Trichophytide. Dieses Archiv. — Tschilin-Karian, Über die Beziehungen der nach Tuberkulinsalbeneinreibungen auftretenden Hautveränderungen zum Lichen scrophulosorum. Dieses Archiv **120**. 1914. — Zieler, Hauttuberkulose u. Tuberkulide. Prakt. Ergebnisse auf dem Gebiete der Haut- und Geschlechtskrankheiten. 1914.



Die Therapie des callösen Analekzems.

Von
San.-Rat Dr. **M. Bockhart** (Wiesbaden).

Dieses chronische Ekzem gilt als unheilbar oder als sehr schwer heilbar. Es ist jedoch ganz leicht heilbar, wenn man es nicht nach der Schablone mit Schälpasten und Salben behandelt, sondern bei seiner Behandlung die physiologische Beschaffenheit des Hautterrains beobachtet, auf dem es gedeiht, und gleichzeitig die Bakterien berücksichtigt, die es hervorrufen und unterhalten. Kurz, wenn man es „durch eine rationelle Kombination von antiparasiräter Therapie und Gewebstherapie" behandelt[1]).

Das callöse Analekzem entwickelt sich in jenem nahe am After liegenden Teil der Anusgegend, der vom Sekrete der Circumanaldrüsen eingefettet wird. Diese — von Gay 1871 entdeckten — Drüsen sind die größten Knäueldrüsen der Haut. Sie liegen etwa $1^1/_2$ cm vom After entfernt, in der Höhe des Sphincter externus, und bilden um den After herum einen 15 mm breiten Ring. Sie liefern ein fettes Sekret, das zur Einfettung der Kontaktflächen der Haut in der Anusgegend dient und das sie kontinuierlich absondern, nicht periodisch, wie die kleinen Knäueldrüsen. Daher ist die Haut der Anusgegend die am reichlichsten eingefettete Hautpartie des Körpers.

Ich habe gefunden, daß diese Drüsen während eines Intertrigo oder eines akuten oder chronischen Ekzems reichlicher sezernieren als normal. Daher ist beim callösen Ekzem dieser Gegend in der kranken Oberhaut nicht ein Mangel, sondern ein Überfluß an normalem Hautfett vorhanden. Dieser Umstand ist von wesentlicher Bedeutung für die Art der hier anzuwendenden Gewebstherapie.

Auf die Art der Gewebstherapie hat hier ferner der Bakteriengehalt der Ekzemschwiele bestimmenden Einfluß. Die vielen tiefen und verhältnismäßig breiten und immer feuchten, von fettigem Hautsekret bedeckten Furchen der Schwiele sind die Brutstätten einer ungeheuern Menge von Bakterien. Bei keinem anderen Ekzem findet man so viele Bakterien wie hier. Man findet sie in den Furchen geradezu in Reinkulturen. Ich fand immer natürlich Staphylokokken, aber auch

[1]) Vergl. Unna, Pathologie u. Therapie des Ekzems, Wien, 1903 S. 77 u. in Mraceks Handbuch.



Kolibakterien und oft noch andere Bakterien und Kokken, so daß man von einer Mischinfektion sprechen kann. Diese überaus reichliche Bakterienflora in der Ekzemschwiele ist eine Kontraindikation für die Anwendung von Schälpasten. Denn da man durch diese Pasten nicht alle Bakterien auf einen Schlag vernichten kann, wird man durch diese Behandlung den Bakterien nur neue Pforten im Gewebe öffnen und so gar nicht oder auf einem langen Umweg zur Heilung gelangen. Man wird hier also besser einen anderen therapeutischen Weg einschlagen.

Die Hyperkeratose, die Schwiele des callösen Analekzems ist nicht vom Ekzem an sich abhängig, sondern sie ist die Folge eines Traumas, des fortwährenden Kratzens. Kein anderes Ekzem juckt so entsetzlich wie dieses. Das callöse Analekzem findet sich hauptsächlich bei Individuen mit keratophiler Haut[1]), die am meisten zum Jucken geneigt ist. Aber die Hauptursache des Juckens sind die Toxine der Staphylokokken, die sich in den Kulturen innerhalb der eben erwähnten Furchen bilden[2]). Die Berücksichtigung dieser Tatsache führt sogleich zu dem Schlusse, daß es eigentlich unnötig ist, die Schwiele dieses Ekzems einer komplizierten Gewebsbehandlung zu unterwerfen. Sie wird schnell von selbst verschwinden, wenn man die Bakterien und mit ihnen das Jucken beseitigt. Und das kann man in der Tat leicht und gründlich.

Auf Grund dieser Überlegungen kann man die Aufgaben der Behandlung des callösen Analekzems folgendermaßen präzisieren:

1. negativ: man wende nicht fette Salben an, denn die Haut, die man behandeln will, hat einen Überfluß von Fett und muß entfettet, nicht eingefettet werden. Man wende auch keine anderen Salben (Vaseline usw.) an, denn auf der an sich zu fetten Haut wird jede Salbe als impermeables Deckmittel Wärme, Hyperämie und Ödem erzeugen. Die Patienten haben auch wirklich nach der Applikation einer Salbe ein sehr unangenehmes Gefühl im Bereiche des Analekzems und man kann leicht sehen, daß Salben die Entzündung steigern. Man wende keine Schälpasten und Ätzmittel an.

2. positiv: a) zur antiparasitären Behandlung gebrauche man den Alkohol, das beste und bequemste Mittel gegen die Ekzemparasiten. Man muß ihn mehrmals täglich anwenden.

b) Zur Gewebsbehandlung gebrauche man fettlösende Mittel, vor allem wiederum den Alkohol, der also hier gleichzeitig zwei Aufgaben erfüllt. Fettlösende Seifen und Wasser sind hier nicht anwendbar. Ferner gebrauche man fettaufsaugende Mittel, die auch zur fortwährenden Bedeckung der kranken Stelle dienen, nämlich Zinkoxyd und Talk

[1]) Unna, l. c., S. 64.

[2]) Staphylokokkentoxin macht auch auf gesunder Haut intensives Jucken. Vgl. Bockhart, Untersuchungen über die parasitäre Natur des Ekzems und über Staphylotoxin-Ekzem. Monatsh. f. prakt. Dermatol. 33. 1901.



als Puder oder besser als Trockenpinselung (Zinkoxyd, Talcum venetum, Glycerin, Wasser āā). Schließlich zur endgültigen Heilung ein reduzierendes Mittel, den Liquor carbonis detergens, den man am zweckmäßigsten der Trockenpinselung zusetzt.

Die Technik der Behandlung gestaltet sich so: Im Anfang der Behandlung 3—4 Mal täglich Desinfektion und Entfettung der kranken Stelle und ihrer Umgebung mit Alkohol und Watte. Die Prozedur muß äußerst gründlich geschehen, namentlich muß jede einzelne Furche sehr sorgfältig ausgewischt werden. Dann wird die Trockenpinselung dünn aufgetragen und die Hinterbacken werden solange auseinandergehalten, bis jene gut eingetrocknet ist. Zwischen die Hinterbacken wird ein kleines Stückchen Mull gelegt. Auch beim Auftragen der Trockenpinselung müssen die einzelnen Furchen sorgfältig eingepinselt werden, am besten mit Hilfe eines mit wenig Watte armierten kleinen Tamponträgers. Später, nach etwa 8—14 Tagen, wenn das Jucken aufgehört hat und die Entzündung zurückgegangen ist, wird der Trockenpinselung in allmählich steigender Menge 5—20% Liquor carbonis detergens zugesetzt. Während der ganzen Dauer der Behandlung muß diese doppelte Prozedur, Desinfektion und Entfettung mit Alkohol und Auftragen der Trockenpinselung mindestens 3 mal täglich geschehen.

In den ersten Tagen der Behandlung ist der Schmerz beim Einreiben des Alkohols empfindlich. Er hält jedoch nur einige Sekunden lang an. Nach etwa einer Woche schmerzt der Alkohol nicht mehr.

Der Erfolg dieser Behandlung ist überraschend. Das Jucken läßt schon am ersten Tag der Behandlung nach und hat nach 8—14 Tagen ganz aufgehört. Die Ekzemschwiele verschwindet allmählich ohne irgendeine andere Behandlung.

Die Heilungsdauer beträgt in leichten Fällen etwa 6 Wochen. Der schwerste Fall, den ich behandelte, betraf ein callöses Analekzem, das über 20 Jahre bestanden hatte und dessen Schwiele an einzelnen Stellen 2—3 cm dick war. Dieses Ekzem heilte in 6 Monaten. Ich habe diesen Fall in einer früheren Veröffentlichung erwähnt[1]).

Rezidive treten nach der Heilung nicht ein, wenn die Kranken wenigstens einmal im Tag, nach dem Stuhlgang, die Anusgegend mit warmem Wasser waschen, dann sorgfältig abtrocknen und hierauf mit Alkohol desinfizieren und mit Zinkoxyd pudern.

Die ganze Behandlung ist, wie man sieht, sehr einfach. Man hat hier keine Waschungen und Bäder mehr nötig, keine Salben, Schälpasten und Bettruhe, keinen Paquelin und Verband. Aber absolut nötig ist zum Erfolge, daß die Behandlung sehr geschickt, sorgfältig

[1]) **Bockhart**, Die antiparasitäre Alkoholbehandlung des Ekzems. Monatsh. f. prakt. Dermatol. 52. 1911.



und gründlich ausgeführt wird, daß insbesondere jedesmal jede einzelne Furche in der Ekzemschwiele gründlich mit Alkohol desinfiziert wird.

Ich habe seit 1909 im ganzen 17 Fälle von callösem Analekzem auf diese Weise behandelt. Alle wurden geheilt. Alle 17 Patienten, die vorher schwer gelitten hatten und von denen einer durch das unerträgliche Jucken zu einem Selbstmordversuch getrieben worden war, sie alle waren der antiparasitären Ekzemtherapie dankbar. Der Mann, dem sie eigentlich dankbar sein mußten, ist unser hochverehrter Hamburger Meister, der diese Art der Ekzemtherapie erst möglich gemacht und der für die dermatologische Wissenschaft und für die Behandlung der Hautkranken mehr geleistet hat als irgendein Dermatologe vor ihm.

Über den Einfluß des Arsens auf die Oxydationsprozesse bei Mensch und Tier.

Von

A. Bornstein u. **H. Prost.**

(Aus dem Pharmakologischen Institut der Hamburgischen Universität [Krankenhaus St. Georg].)

Trotzdem die Arsenverbindungen zu den am häufigsten angewendeten Medikamenten gehören, ist über den inneren Mechanismus ihrer Wirkung nur wenig bekannt. Es ist uns zwar der günstige Einfluß der Arsenikalien auf das Wachstum und den Fettansatz aus der täglichen Praxis wie aus dem Tierversuch geläufig, wir schätzen die heilenden Wirkungen organischer und anorganischer Arsenpräparate bei parasitären wie nicht parasitären Hauterkrankungen, und auch das Bild der Arsenvergiftung ist recht charakteristisch. Dennoch sind wir von einer einheitlichen Auffassung aller Erscheinungen noch weit entfernt, und die verschiedenen Theorien, die nebeneinander bestehen, beweisen gerade, daß wir zunächst noch neue Beobachtungen beibringen müssen.

Im Mittelpunkt der meisten dieser Theorien steht die Beeinflussung der Oxydationsprozesse durch Arsen (Binz, A. Loewi und viele andere). Wir hatten uns die Aufgabe gestellt, eine Anregung resp. Hemmung der Oxydationen, wie sie von diesen Theorien gefordert werden, zu untersuchen. Die vorliegende Mitteilung befaßt sich mit dem ersten Teil dieser Untersuchungen; sie hat die Summe der Oxydationen, wie sie durch Messung des respiratorischen Stoffwechsels bestimmt wird, zum Gegenstand.

Die bisher vorliegenden Beobachtungen sind spärlich und anscheinend widersprechend. Henius[1]) fand in einem Versuch am Menschen ein Gleichbleiben des respiratorischen Stoffwechsels bei therapeutischen Atoxylgaben, während ältere Versuche von Chittenden und Cummins[2]) an Kaninchen mit arseniger Säure in toxischen Dosen auf eine Herabsetzung der Kohlensäure-Produktion hinzuweisen schienen.

In unseren Versuchen benutzen wir die Zuntz-Geppertsche Anordnung. Wir machten kurzdauernde Versuche, mindestens zehn Stunden nach der letzten Mahlzeit bei absoluter Körperruhe. Es kam

[1]) Henius, Inaug.-Diss., Gießen 1902.

[2]) Chittenden u. Cummins, zitiert nach Malys Bericht. 1887.



uns ja nicht darauf an, den Stoffwechsel unter den Bedingungen des täglichen Lebens zu bestimmen, sondern wir wollten den sogen. Grundumsatz kennenlernen, d. h. ein Maß für die Oyxdationsvorgänge gewinnen, die von den Zufälligkeiten des täglichen Lebens (Muskelbewegungen, Nahrungszufuhr) möglichst frei waren. Es kommen also nur kurzdauernde Versuche nach Zuntz-Geppert oder nach Benedict in Betracht[1]). Als Versuchsobjekte können nur Menschen oder dressierte Hunde dienen, bei allen anderen Objekten kann die nötige Muskelruhe nicht erreicht werden.

I. Versuche an Menschen.

Therapeutische Dosen.

Vers. 1. Frau S. Anämie nach Abort. Vom 13. I. 20. 3 mal täglich 5 Tropfen Sol. Fowleri, tgl. um 1 Tropfen steigend bis auf 3 mal täglich 15 Tropfen. **Resultat:** Hämoglobin von 45% auf 66% gestiegen. Zunahme der Lungenventilation, noch innerhalb der Fehlerquelle liegende Erhöhung des O_2-Verbrauchs. S. Tab. III.

Vers. 2. Frl. v. Th., 22 Jahre. Vom 11. XII. 19 an jeden 2. Tag 0,01 Natr. arsenicos. subcutan bis 31. I. 20. Resultat: respiratorischer Stoffwechsel nicht geändert. S. Tab. IV.

Vers. 3. Frl. K., 27 Jahre. Psoriasis. Vom 12. XI. 20 ab täglich 1 Spritze Arsamon (monomethylarsinsaures Natrium), entsprechend 0,012 gr. As täglich. Resultat: Erhebl. Besserung der Psoriasis. Wohl noch innerhalb der Fehlergrenzen liegende Vermehrung des O_2-Verbrauchs. S. Tab. V.

Die Resultate zeigt folgende Tabelle, in der auch der Versuch von Henius (l. c.) mit aufgeführt ist.

Tabelle I.

Wirkung therapeutischer Arsendosen.

Medikation		Fall I Solut. Fowleri	Fall II Natr. arsenicos. subcutan	Fall III Arsamon subcutan	Fall Henius Atoxyl subcutan
Lungenventilation pr. Min.	ohne As	4,76 Liter	5,23 Liter	4,91 Liter	—
	mit As	5,24 „	4,32 „	5,07 „	—
O_2-Verbrauch pro Min.	ohne As	182,4 ccm	192,4 ccm	195,3 ccm	202,9 ccm
	mit As	189,8 ccm	192,0 ccm	206,6 ccm	a) 209,4 ccm b) 197,5 ccm
R. Q. $\left(\frac{CO_2}{O_2}\right)$	ohne As	0,851	0,911	0,784	0,728
	mit As	0,876	0,835	0,775	a) 0,871 b) 0,819

Aus unseren Versuchen geht hervor, daß **Arsengaben, bei denen ein therapeutischer Effekt sichtbar ist (Zunahme des Hämoglobins, Abheilen der Psoriasis), einen deutlichen Einfluß auf den Grundumsatz nicht besitzen.**

[1]) Näheres über Versuchstechnik bei H. Prost, Inaug.-Diss., Hamburg 1920, dort auch kritische Besprechung der weiteren Literatur.



II. Versuche an Hunden.

Therapeutische und toxische Dosen.

Vers. 4. Hund Max. 8 Monate alt. Vom 3. II. 20 an Liqu. Kal. arsenicos. in langsam steigenden Dosen, bis bei 50 Tropfen täglich toxischse Erbrechen auftritt. Dann subcutan in täglichen Dosen von 30, 60, 100 und 150 Tropfen täglich, Exitus am 29. II. 20. Starke Abmagerung von 8.3 auf 7,2 kg, trotzdem das Tier noch im Wachstum begriffen.

Sektion[1]): Sehr fettarmes Tier, Dickdarmschleimhaut geschwollen, auf der Höhe der Falten gerötet, Schleimhaut im unteren Teil des Ileums stärker geschwollen. Mikroskopisch: In Leber und Niere keine Fettbildung. Im Darme Schleimhautepithel abgestoßen.

Vers. 5. Hund Hans. An 4 aufeinander folgenden Tagen je 0,01, 0,02, 0,05, 1 Acid. arsenicos, subcutan, worauf Exitus. Gewicht unverändert. Sektion: Fettreiches Tier. Leber blutreich; Magenschleimhaut hyperämisch; Darmschleimhaut nach den unteren Abschnitten zunehmend hyperämisch, samtartig geschwollen, mit zarten Pseudomembranen belegt, teilweise nekrotisch. Mikroskopisch: Niere vielfach Kernschwund der Tubili contorti, in denen vereinzelte Cylinder, Leberzellen gut erhalten, Darmschleimhaut sehr zellreich, Epithel abgestoßen (s. Tabelle).

Vers. 6. Hund Liesel. Gleiche Dosen Acid. arsenicos. Exitus am entsprechenden Tage. Körpergewicht von 9,0 auf 8,5 kg. gesunken Sektion: Im Ganzen mäßige Fettmengen. Leber blutreich, Mesenterialgefäße ebenfalls sehr blutreich, Magenschleimhaut stark hyperämisch, nach den unteren Abschnitten zunehmend samtartig geschwollen, hyperämisch mit zarten Pseudomembranen belegt, z. T. nekrotisch. Mikroskopisch: Leber starke Blutüberfüllung in den Capillaren. Niere Fettablagerung in geringer Stärke in den Henleschen Schleifen. Blutfülle in Kapillaren und Glomerulusschlingen (s. Tabelle).

Die Mittelwerte der Hundeversuche zeigt

Tabelle II. Wirkung toxischer Arsendosen.

Medikation		Hund I	Hund II	Hund III
		Liq. Kal. arsenic.	Acid. arsenicos.	Acid. arsenicos.
Lungenventilation pro Min.	normal	2,16 Liter	2,24 Liter	2,09 Liter
	Arsen I. Periode	1,89 „	2,15 „	2,55 „
	II. Periode	1,90 „	2,66 „	1,98 „
	III. Periode	1,73 „	2,96 „	2,58 „
	IV. Periode		3,83 „	3,85 „
O_2-Verbrauch pro Min.	normal	73,3 ccm	81,1 ccm	71,8 ccm
	Arsen I. Periode	67,6 „	87,9 „	79,2 „
	II. Periode	75,1 „	98,1 „	70,3 „
	III. Periode	65,0 „	103,1 „	88,4 „
	IV. Periode		116,0 „	88,0 „
R. Q. $\left(\frac{CO_2}{O_2}\right)$	normal	0,787	0,789	0,807
	Arsen I. Periode	0,733	0,711	0,886
	II. Periode	0,738	0,741	0,808
	III. Periode	0,738	0,734	0,759
	IV. Periode		0,818	0,789

[1]) Herrn Prof. Simmonds sind wir für seine freundl. Hilfe zu großem Danke verpflichtet.



Beim ersten Hunde, der zunächst hohe therapeutische, dann toxische Dosen erhielt, an denen er nach $3^1/_2$ Wochen starb, findet sich ein Schwanken des O_2-Verbrauchs, das allerdings die Fehlergrenzen der Methode nur wenig überschreitet. Man könnte trotzdem namentlich in den späteren Perioden von einer leichten Oxydationshemmung sprechen, wenn diese Herabsetzung der Oxydationen nicht von einem starken Sinken des Körpergewichtes begleitet gewesen wäre. Vergleicht man die Normalperiode mit der letzten Periode, in der wir die niedrigsten absoluten Werte des O_2-Verbrauchs finden, unter Berücksichtigung des Körpergewichts, so finden wir unter As einen O_2-Verbrauch von 9,03 ccm pro kg Körpergewicht gegenüber einem Normalwert von 8,83 ccm O_2, also so gut wie identische Werte. Wir können aus diesem Versuch einer subakuten Vergiftung weder auf Vermehrung noch auf Hemmung der Oxydation schließen.

Bei den beiden anderen Hunden, die an einer akuten Vergiftung in 3 Tagen zugrunde gingen, ist jedoch eine Steigerung der Oxydationen, namentlich an den letzten beiden Tagen, sehr deutlich. Sie geht mit einer bedeutenden Steigerung der Lungenventilation einher, die jedoch nicht genügt, um das Ansteigen der Oxydationen zu erklären.

Besonderer Beachtung wert erschien uns die starke Vermehrung der Lungenventilation. Sie war namentlich deutlich kurze Zeit nach Injektion größerer Mengen arseniger Säure, um langsam, aber nicht völlig im Laufe des Tages wieder abzuklingen. Diese hohen Lungenventilationen kurz nach Injektion (z. B. Vers. 22 und 23 bei Hund Hans) sind in den Mittelzahlen der Tab. II nicht enthalten. Um eine Säurewirkung kann es sich dabei nicht handeln, da die arsenige Säure vor der Injektion sorgfältig neutralisiert wurde. Es handelt sich also um eine Wirkung des As_2O_3 selbst. Ob die Verbindung als Reiz auf das Atemzentrum wirkte, oder ob eine Erhöhung der Erregbarkeit des Atemzentrums für natürliche Atemreize, insbesondere also die Kohlensäure, eingetreten war, blieb noch zu entscheiden. Die Entscheidung wurde dadurch zu erreichen gesucht, daß die Anspruchsfähigkeit des Atemzentrums auf Kohlensäure-Atmung nach der bekannten Loewyschen Methode[1]) geprüft wurde.

Kohlensäureversuche: Bei Hund 3 (Liesel) sind jedesmal beim Durchschnitt von je 2 Normalversuchen und je 2 CO_2-Versuchen die Werte der Ventilation und des Prozentgehaltes der Expirationsluft an CO_2 miteinander verglichen.

1. Vor As-Vergiftung 23. III.

Normalvers. (Nr. 9 u. 10)	Mittel d. Ventil. 2,10 Liter;	der CO_2 = 3,04%
CO_2-Vers. (Nr. 11 u. 12)	„ „ „ 4,18 „ ;	„ CO_2 = 4,71%
	Vermehrung der Ventil. 2,08 Liter;	der CO_2 = 1,67%

[1]) Ad. Loewy, Pflügers Arch. 42.



2. Nach As-Vergiftung 25. III.

Normalvers. (Nr. 17 u. 18) Mittel d. Ventil. 1,98 Liter; der CO_2 = 3,15%
CO_2-Vers. (Nr. 19 u. 20) „ „ „ 4,04 „ ; „ CO_2 = 4,41%

Vermehrung der Ventil. 2,06 Liter; der CO_2 = 1,26%

3. 26. III. a. m.

Normalvers. (Nr. 23 u. 24) Mittel d. Ventil. 2,39 Liter; d. CO_2 = 2,76%
CO_2-Vers. (Nr. 25 u. 26) „ „ „ 4,43 „ ; „ CO_2 = 4,32%

Vermehrung der Ventil. 2,04 Liter; d. CO_2 = 1,64%

4. 26. III. p. m.

Normalvers. (Nr. 27 u. 28) Mittel d. Vent. 3,85 Liter; der CO_2 = 2,02%
CO_2-Vers. (Nr. 29 u. 30) „ „ „ 4,32 „ ; „ CO_2 = 2,24%

Vermehrung der Vent. 1,88 Liter; der CO_2 = 0,23%

Leider konnte nur im letzten Versuch das Stadium der vermehrten Lungenventilation getroffen werden. Während in Vers. 2 und 3 das Tier wie ein normales auf CO_2-Zufuhr reagierte, stieg in Versuch 4 die an und für sich bereits vermehrte Lungenventilation schon durch eine sehr geringe Vermehrung des CO_2-Gehaltes der Atemluft gewaltig an. Die Erregbarkeit des Atemzentrums ist also beträchtlich gesteigert. Sonstige Erscheinungen einer Erregbarkeitssteigerung des Zentralnervensystems wurden nicht beobachtet.

Bemerkenswert ist aber noch eine Beobachtung. Beim normalen Tiere geht die Vermehrung der Lungenventilation bei CO_2-Atmung fast ausschließlich durch Vertiefung der Atmung vor sich, während die Atemfrequenz unverändert bleibt. Z. B. Versuch 9 und 10 im Mittel: 17,5 Atemzüge pro Minute; Versuch 11 und 12 (CO_2-Atmung): 17,5 Atemzüge. Ebenso verhält sich zunächst auch das mit As vergiftete Tier. Nur im letzten Versuch, in dem die Erregbarkeit des Zentrums gesteigert war, stieg die Atemfrequenz von 17,4 Atemzügen (Vers. 27 und 28) auf 21,0 Atemzüge (Vers. 29 und 30) während der CO_2-Atmung. Es hat also nicht nur eine Erhöhung der Erregbarkeit des Atemzentrums, sondern auch eine qualitative Änderung in der Art, wie das Atemzentrum auf seinen adäquaten Reiz, die Kohlensäure, reagiert, stattgefunden. Bei dieser Art der Erregbarkeitssteigerung handelt es sich also nicht nur um eine Hyperfunktion, sondern gleichzeitig um eine Dysfunktion.

Wir finden somit bei therapeutischen Gaben von As-Präparaten ebenso wie bei der subakuten As-Vergiftung keine Beeinflussung der Gesamt-Oxydationen, dagegen in den späteren Stadien der akuten Vergiftung ein deutliches Ansteigen des respiratorischen Stoffwechsels. Man kann demnach wohl eine Beziehung des starken Körperzerfalls bei der akuten Vergiftung zu einer Vermehrung der Oxydationen ver-

muten. Eine allgemeine Oxydationshemmung im therapeutischen Stadium, die den gesteigerten Ansatz von Körpersubstanz erklären könnte, ist aber nicht nachweisbar. Unsere Versuche bieten also den früher erwähnten Theorien keine Stütze. Eher könnte es sich bei der As-Wirkung auf den Ansatz z. B. um einen beruhigenden Einfluß auf das Zentralnervensystem handeln, durch den die Muskeltätigkeit eingeschränkt und dadurch die assimilatorischen Prozesse begünstigt würden.

Zusammenfassung.

Durch therapeutische Dosen verschiedener As-Präparate wird eine Änderung der gesamten Oxydationsprozesse weder beim Menschen noch im Tierversuch erzielt. Toxische Dosen, in einem Tierversuch protahiert gegeben, ergaben im Wesentlichen ein Gleichbleiben des respiratorischen Stoffwechsels, während akute Vergiftungen von einem sukzessiven Steigen der Oxydationen begleitet waren. Zugleich zeigte sich eine vermehrte Lungenventilation, besonders kurze Zeit nach Injektion größerer Dosen; diese vermehrte Lungenventilation war nicht der Grund der gesteigerten Oxydationen. Die vermehrte Lungenventilation selbst erscheint durch vermehrte Erregbarkeit des Atemzentrums bedingt.

Übersichtstabellen.

Tabelle III. Frau S.

Nr.	Datum	Vent. Liter	CO_2 ccm pro Min.	O_2 ccm pro Min.	RQ	Bemerkungen.
1.	2. I.	4,69	140,8	179,6	0,784	
2.	3. I.	4,72	146,9	183,9	799	
3.	3. I.	4,64	145,3	175,2	830	
4.	5. I.	4,52	147,7	183,9	803	
5.	5. I.	4,75	151,6	188,9	803	
6.	6. I.	5,05	159,4	184,9	861	
7.	6. I.	4,71	151,8	177,2	857	
8.	8. I.	4,55	159,1	181,6	877	
9.	8. I.	4,72	154,1	176,2	874	
10.	10. I.	5,04	183,5	196,0	937	
11.	10. I.	4,98	168,3	178,8	941	
12.	14. I.	4,77	160,9	190,8	843	Ab 13. I. 3mal täglich
13.	14. I.	4,77	154,9	181,0	856	5 Tropf. Sol. Fowleri,
14.	17. I.	5,35	175,2	192,8	907	täglich 1 Tropf. mehr
15.	17. I.	5,21	168,8	183,3	921	bis 3mal 15 Tropf.
16.	21. I.	5,70	170,8	197,5	863	
17.	21. I.	5,62	167,9	193,4	868	



Tabelle IV. Frl. v. Th.

Nr.	Dat.	Vent. Liter	CO_2 ccm pro Min.	O_2 ccm pro Min.	RQ	Bemerkungen
1.	16. XII.	4,72	171,8	193,7	887	Injekt. Natr. arsenicos.
2.	16. XII.	4,45	166,5	194,9	854	1% jeden 2. Tag.
3.	17. XII.	4,28	156,8	196,0	800	
4.	17. XII.	4,25	156,0	197,4	790	
5.	18. XII.	4,25	150,9	191,3	789	
6.	18. XII.	4,26	159,9	186,2	858	
7.	19. XII.	3,94	151,3	186,9	810	
8.	19. XII.	3,98	151,6	198,5	764	
9.	20. XII.	4,14	155,6	189,5	821	
10.	20. XII.	4,07	155,3	187,7	827	
11.	22. XII.	4,31	166,3	189,5	877	
12.	22. XII.	4,26	163,2	182,6	893	
13.	23. XII.	4,09	157,7	196,2	804	
14.	23. XII.	4,20	161,1	189,0	852	
15.	24. XII.	4,27	152,7	185,4	824	
16.	24. XII.	4,30	150,3	183,2	821	
17.	27. XII.	4,67	176,9	209,5	844	
18.	27. XII.	4,67	176,4	215,3	820	
19.	30. XII.	4,39	157,3	197,6	796	
20.	30. XII.	4,39	153,3	192,5	796	
21.	31. XII.	4,52	161,3	200,1	806	
22.	31. XII.	4,42	157,6	194,5	811	
23.	2. I.	4,57	147,3	180,5	816	
24.	2. I.	4,35	151,4	179,2	845	
25.	5. I.	4,56	160,9	206,9	777	
26.	7. I.	3,90	143,6	183,0	785	
27.	7. I.	3,99	150,7	178,6	844	
28.	9. I.	4,85	182,1	196,1	929	
29.	9. I.	4,66	172,8	186,7	925	
30.	13. I.	3,99	141,1	171,8	822	
31.	13. I.	4,02	145,3	172,5	842	
32.	16. I.	4,50	161,5	174,9	924	
33.	16. I.	4,35	153,5	171,5	895	
34.	22. I.	4,64	153,2	188,5	813	
35.	22. I.	4,74	155,2	173,6	894	
36.	24. I.	5,14	166,8	198,5	841	
37.	24. I.	5,11	152,0	186,9	813	
38.	27. I.	4,37	149,7	174,9	856	
39.	27. I.	4,50				
40.	30. I.	5,80	191,2	219,1	873	
41.	31. I.	5,0	163,0	201,6	809	
42.	31. I.	4,88	157,3	201,2	782	
43.	2. II.	5,19	175,7	192,0	916	
44.	2. II.	4,9	165,7	185,1	896	
45.	5. II.	5,15	178,5	186,1	959	
46.	5. II.	5,10	176,2	185,6	949	
47.	19. II.	5,13	172,3	191,5	900	
48.	19. II.	5,31	173,5	189,1	919	
49.	21. II.	5,41	161,5	186,5	866	



Tabelle IV (Fortsetzung).

Nr.	Dat.	Vent. Liter	CO_2 ccm pro Min.	O_2 ccm pro Min.	RQ	Bemerkungen
50.	21. II.	5,71	189,3	215,2	880	
51.	27. II.	5,36	165,0	179,8	918	
52.	27. II.	5,58	189,2	212,2	892	
53.	10. III.	5,0	160,4	177,8	902	
54.	10. III.	5,01	174,9	188,2	929	
55.	18. III.	5,23	183,8	195,4	941	
56.	18. III.	4,88	177,6	191,7	926	
57.	24. III.	5,2	177,6	201,0	883	
58.	24. III.	5,44	180,6	201,2	898	

Tabelle V. Frl. K.

Nr.	Datum	Vent. Liter	CO_2 ccm pro Min.	O_2 ccm pro Min.	RQ	Bemerkungen
1.	12. I.	4,61	151,5	196,0	773	
2.	12. I.	5,03	167,9	189,7	885	
3.	15. I.	4,87	152,0	202,2	751	
4.	15. I.	4,80	146,8	176,8	830	
5.	20. I.	4,97	145,3	191,1	761	
6.	20. I.	5,03	151,1	183,9	822	
7.	23. I	5,31	159,3	216,6	736	
8.	23. I.	5,42	161,7	208,6	775	
9.	4. II.	4,26	128,0	178,0	719	
10.	6. II.	4,97	164,1	204,1	804	
11.	6 .II.	4,76	156,1	201,9	773	
12.	14. II.	4,94	150,7	196,3	767	ab 14. II. täglich eine
13.	14. II.	5,02	152,1	201,9	757	Injektion Arsamon.
14.	18. II.	5,68	178,0	225,0	810	
15.	20. II.	5,03	150,8	206,4	714	
16.	20. II.	5,10	158,2	203,3	778	
17.	25. II.	5,23	168,3	199,7	843	
18.	25. II.	4,76	153,6	194,9	807	
19.	28. II.	5,02	165,6	210,1	788	
20.	28. II.	5,08	155,0	204,1	759	
21.	2. III.	4,97	155,8	220,9	706	
22.	6. III.	5,14	168,0	211,5	795	

Tabelle VI. (Hund Max).

Nr.	Datum	Vent. Liter	CO_2 ccm pro Min.	O_2 ccm pro Min.	RQ	Bemerkungen
1.	26. I.	2,15	57,4	75,2	763	
2.	26. I.	2,32	63,3	78,1	811	
3.	27. I.	1,97	53,1	70,5	754	
4.	27. I.	2,09	52,6	69,7	754	
5.	28. I.	2,26	61,4	74,3	826	
6.	28. I.	2,18	61,6	73,5	838	



Tabelle VI (Fortsetzung).

Nr.	Datum	Vent. Liter	CO_2 ccm pro Min	O_2 ccm pro Min.	RQ	Bemerkungen
7.	29. I.	2,08	60,6	75,1	806	
8.	29. I.	1,95	58,0	75,0	773	
9.	30. I.	2,15	55,0	67,6	813	
10.	30. I.	2,39	50,2	70,5	825	
11.	31. I.	2,33	55,3	71,3	778	
12.	31. I.	1,93	50,3	71,0	706	
13.	2. II.	3,03	81,8	90,9	900	
14.	3. II.	1,81	51,9	70,4	738	
15.	3. II.	1,71	48,5	67,7	716	Jedesmal nach dem Vers.: per os 2 Tropf. Liq. Kal. arsenicosi.
16.	4. II.	1,68	45,1	65,8	685	3 Tropfen Liq. Kal.
17.	4. II.	1,86	47,0	68,0	690	arsenicosi.
18.	5. II.	1,87	54,2	67,5	803	
19.	5. II.	1,86	52,4	69,3	754	4 Tropf.
20.	7. II.	2,1	61,9	75,8	817	
21.	7. II.	1,91	57,4	71,4	804	5 Tropf.
22.	9. II.	1,85	52,6	75,5	697	
23.	9. II.	1,96	55,1	76,1	724	6 Tropf.
24.	10. II.	1,83	49,7	72,3	687	
25.	10. II.	1,83	48,0	74,5	645	8 Tropf.
26.	11. II.	1,70	49,2	70,1	701	
27.	11. II.	1,99	58,7	76,0	773	10 Tropf.
28.	13. II.	1,87	53,9	79,2	680	12. II. 12 Tropf.
29.	13. II.	1,82	54,2	79,9	678	13. II. 14 Tropf.
30.	16. II.	1,98	62,0	81,3	762	14. II. 16 Tropf.
31.	17. II.	1,55	45,9	63,9	718	16. II. 20 Tropf.
32.	17. II.	1,79	48,4	70,3	689	17. II. 25 Tropf.
33.	18. II.	2,47	82,8	85,9	964	18. II. 30 Tropf.
34.	19. II.	1,56	46,9	64,6	725	19. II. 35 Tropf.
35.	19. II.	1,61	48,7	65,6	743	
36.	20. II.	1,64	46,6	64,8	719	
37.	20. II.	1,65	49,1	63,7	770	
38.	21. II.	1,69	48,2	63,1	764	20. II. 50 Tropf.
39.	21. II.	1,60	46,3	61,4	753	21. II. 50 Tropf.
40.	23. II.	1,76	51,8	67,4	768	Erbrechen.
41.	23. II.	1,75	50,5	67,8	745	
42.	24. II.	1,61	45,4	65,1	697	
43.	24. II.	1,58	46,2	62,0	745	30 Tropf. subcutan.
44.	25. II.	1,46	49,7	64,0	776	
45.	25. II.	1,53	48,0	63,4	759	60 Tropf. subcutan.
46.	26. II.	1,60	48,3	67,9	711	
47.	26. II.	1,75	50,3	68,4	736	100 Tropf. subcutan.
48.	27. II.	1,62	46,5	65,6	708	
49.	27. II.	1,48	42,6	59,7	714	150 Tropf. subcutan.
50.	28. II.	2,05	51,6	72,3	713	
51.	28. II.	2,12	50,2	70,8	709	
52.	29. II.	2,32	45,4	59,1	768	
53.	29. II.	2,3	46,7	63,7	733	



Tabelle VII. (Hund Hans).

Nr.	Datum	Vent. Liter	CO_2 ccm pro Min.	O_2 ccm pro Min.	RQ	Bemerkungen
1.	2. III.	2,32	59,4	83,7	710	
2.	3. III.	2,31	61,7	81,6	756	
3.	3. III.	2,50	64,8	85,6	757	
4.	4. III.	2,42	66,2	80,4	824	
5.	4. III.	2,14	62,2	78,4	793	
6.	5. III.	2,22	62,6	81,0	779	
7.	5. III.	2,22	63,3	78,8	803	
8.	6. III.	2,01	57,6	77,3	745	
9.	6. III.	2,13	61,1	79,9	764	
10.	8. III.	2,25	68,6	81,6	841	
11.	8. III.	2,17	67,1	77,1	870	
12.	9. III.	2,36	72,6	95,3	762	Nach dem Versuch 10,0
13.	9. III.	2,04	63,1	73,9	854	Ac. arsen.
14.	9. III.	2,19	65,4	94,9	689	Versuch $1^1/_2$ Std. nach
15.	9. III.	1,93	57,4	75,8	757	d. Injektion.
16.	10. III.	2,22	65,1	92,5	704	
17.	10. III.	2,28	61,4	88,4	694	
18.	10. III.	2,60	68,2	95,7	712	Vers. $1^1/_2$ Std. n. Injekt.
19.	10. III.	2,69	68,5	96,6	709	v. 0,02 Ac. arsen.
20.	11. III.	2,60	77,0	101,7	757	
21.	11. III.	2,58	77,4	98,5	785	
22.	11. III.	5,99	108,5	118,0	920	Vers. $1^1/_2$ Std. n. Injekt.
23.	11. III.	6,88	126,5	118,0	1072	v. 0,05 Ac. arsen.
24.	11. III.	3,46	87,0	129,1	674	Vers. $2^1/_2$ Std. n. d.
25.	11. III.	3,06	80,1	110,5	725	Injektion.
26.	12. III.	2,67	74,0	92,6	769	
27.	12. III.	2,67	74,1	94,6	768	
28.	12. III.	5,41	306,5	102,7	2985	CO_2-Zufuhr.
29.	12. III.	5,13	265,3	100,0	2653	
30.	12. III.	3,21	87,0	106,4	837	12 Uhr 20 Min. Inj. v. 0,05 Ac. arsen. Vers. sofort anschließend.
31.	12. III.	4,34	102,4	128,3	798	Vers. 1,17 Uhr. 1,30 Uhr Inj. v. 0,05 Ac. arsen.
32.	12. III.	3,95	93,0	113,2	821	Vers. 4 Uhr p. n.

NB. In allen Versuchen absolute Körperruhe.

Tabelle VIII. (Hund Liesel).

Nr.	Dat.	Vent. Liter	CO_2 ccm pro Min.	O_2 ccm pro Min.	RQ	CO_2 %	Bemerkungen
1.	18. III.	2,68	69,2	90,3	766		
2.	18. III.	2,30	66,2	84,3	785		
3.	19. III.	2,84	69,4	97,9	710		
4.	19. III.	2,60	60,7	85,8	708		
5.	20. III.	2,16	58,7	79,8	736		
6.	20. III.	2,13	62,4	82,1	760		
7.	22. III.	2,74	59,4	80,7	736		

Tabelle VIII (Fortsetzung).

Nr.	Datum	Vent. Liter	CO_2 ccm pro Min.	O_2 ccm pro Min.	RQ	CO_2 %	Bemerkungen
8.	22. III.	2,92	50,1	79,0	761		
9.	23. III.	2,15	56,8	71,4	795	2,90%	Normalversuche.
10.	23. III.	2,04	59,1	72,2	818	3,18%	
11.	23. III.	4,44	196,2	75,3	2607	4,85%	CO_2-Zufuhr
12.	23. III.	3,93	163,8	70,1	2338	4,58%	subcut. 0,01 Ac. ars.
13.	24. III.	2,28	63,0	71,1	885		
14.	24. III.	2,28	63,2	69,1	902		10,45 Uhr a. m. 0,02 Ac. ars.
15.	24. III.	2,87	78,1	90,7	862		Vers. 2$^1/_2$ Std. n. Injekt.
16.	24. III.	2,77	77,1	86,2	894		
17.	25. III.	1,98	54,0	67,7	797	2,98%	
18.	25. III.	1,97	59,8	73,0	819	3,32%	
19.	25. III.	3,99	163,1	66,1	2469	4,47%	CO_2-Zufuhr, 2$^1/_2$ Std. n.
20.	25. III.	4,08	163,3	60,6	2696	4,35%	Inj. v. 0,05 Ac. ars.
21.	25. III.	2,61	76,3	100,4	760		
22.	25. III.	2,94	75,4	92,1	818		
23.	26. III.	2,34	58,3	76,8	759	2,79%	
24.	26. III.	2,43	59,0	84,3	700	2,73%	
25.	26. III.	4,52	175,8	98,1	1792	4,35%	CO_2-Zufuhr, 2$^1/_2$ Std. n.
26.	26. III.	4,34	165,8	90,4	1835	4,28%	Inj. v. 0,1 Ac. ars.
27.	26. III.	3,58	69,1	87,4	790	2,14%	
28.	26. III.	4,13	69,8	88,6	788	1,88%	
29.	26. III.	5,73	115,7	82,0	1411	2,24%	CO_2-Zufuhr.
30.	26. III.	5,80	114,9	117,1	981	2,20%	

NB. In allen Versuchen absolute Körperruhe.

Beiträge zur Kenntnis der Pathogenese des weichen Schankers.

Von
Carl Bruck.

(Aus der Dermat. Abt. d. Städt. Krankenh. Altona. [Prof. Dr. Bruck].)

In seiner ausgezeichneten Monographie über das Ulcus molle (Handb. d. Geschl. kr. Finger-Jadassohn-Ehrmann-Groß) schreibt Tomaszewski: „Einen langen mühseligen und an Irrtümern reichen Weg ist die Wissenschaft gegangen, bis die Ätiologie des Ulcus molle für alle Zeiten ihre endgültige Klarstellung gefunden — und die Ätiologie und Pathogenese — wissenschaftlich im wesentlichen als abgeschlossen zu betrachten ist“.

In der Tat kann die Ätiologie des weichen Schankers als völlig erforscht gelten, seitdem Durcey im Jahre 1889 im Geschwürssekret eigenartige, in anderen Geschwüren nicht vorkommende Stäbchen beschrieb, Unna sen. 1892 in seinen grundlegenden Untersuchungen im Schnitt die von ihm so benannten Streptobacillen fand, beide Autoren im Jahre 1895 die von ihnen nachgewiesenen Bakterien als „verschiedene Phasen desselben Mirkoorganismus“ identifizierten, Lenglet, Besançon, Griffon, Lesourd 1901 die Reinkultur der Ulcus-molle-Erreger gelang und schließlich Tomaszewski, Lipschütz, Davis u. A. (1904—1905) durch ihre gelungenen Übertragungsversuche mit Reinkulturen die Kette der Beweise schlossen.

Seitdem zweifelt wohl niemand mehr an der ätiologischen Bedeutung der Streptobacillen von Ducrey-Unna, und einzelne Angaben über andersartige „Erreger“ des weichen Schankers konnten einer ernsthaften Kritik nicht standhalten.

Nicht so eindeutig klar liegen jedoch die Verhältnisse der Pathogenese. Wir können bisher nur als sicher annehmen, daß dem Zustandekommen eines Ulcus molle das Eindringen von Streptobacillen in kleine Hautverletzungen vorangehen muß. Wie aber die Infektion im Einzelfall erfolgt, das steht noch nicht eindeutig fest. und nur gewissermaßen als selbstverständlich nahmen wir an, daß zur Entstehung eines weichen Schankers beim infizierten Teil das Vorhandensein eines weichen Schankers beim infizierenden Partner eine notwendige Voraussetzung sein muß. So wird von einigen Autoren die Häufigkeit oder Seltenheit der Ulcus-molle-Infektion gerade-



zu als ein Maßstab für die mehr oder weniger exakte Untersuchung der reglementierten Prostitution angesehen. Von anderen Seiten wird das Ulcus molle als „Schmutzkrankheit" bezeichnet, ein Ausdruck, der deshalb wenig glücklich ist, weil er erstens die streng spezifische Natur der Ulcus-molle-Erreger in falschen Lichte erscheinen lassen könnte, und zweitens der Erfahrung widerspricht, daß ein unter den „schmutzigsten" Verhältnissen vorgenommener Coitus an sich noch lange keine Ulcus-molle-Infektion zu bedingen braucht. Wäre der weiche Schanker eine Schmutzkrankheit im landläufigen Sinne, so kann man sicher sein, daß das Vorkommen des Ulcus molle besonders im Kriege eine Ausdehnung angenommen hätte, die das tatsächliche Auftreten desselben weit übertroffen haben würde.

Während unserer fachärztlichen Tätigkeit auf dem Kriegsschauplatz hatten wir in weit größerem Umfange als dies sonst möglich ist, Gelegenheit, bei vorkommenden venerischen Infektionen auch den infizierenden Teil einer Untersuchung zu unterziehen, eine Möglichkeit, die naturgemäß der Kenntnis der Pathogenese der einzelnen Geschlechtskrankheiten außerordentlich förderlich sein kann. So konnte ich bereits im Jahre 1915 (Münch. med. Woch. 1915, 4) folgende Beobachtung mitteilen:

Zwei Soldaten waren mit Ulcus molle frisch infiziert worden. Beide in Betracht kommenden Infektionsquellen werden genau äußerlich und innerlich untersucht. Bei keinem der beiden Mädchen findet sich ein Ulcus molle oder auch nur eine Erosion, beide sind klinisch völlig gesund, bei beiden finden sich jedoch im Sekret der Vulva und Urethra typische Streptobacillen, während das Vaginal- und Cervikalsekret nur harmlose Saprophyten enthält. — Ich habe damals bereits darauf hingewiesen, daß wir auch für die Entstehung des weichen Schankers, wie bei anderen Infektionskrankheiten, die Möglichkeit des Vorkommens von Bacillenträgern annehmen müssen, daß also Ulcus-molle-Infektionen nicht nur von sichtbar kranken Ulcus-molleträgern, sondern auch von „latent kranken" Streptobacillenwirten ausgehen können, eine Möglichkeit, die natürlich z. B. für die prophylaktischen Kontrolluntersuchungen Prostituierter von großer Bedeutung wäre.

Diese Beobachtungen haben in der Folgezeit von Autoren mit großem Untersuchungsmaterial eine rasche Bestätigung gefunden. So hat A. Sommer (Münch. med. Woch. 1918. 42) derartige Streptobacillenträgerinnen gefunden, und F. Lesser schreibt in seiner Abhandlung „Die Disziplinierung der Prostitution" (Berl. KlW. 1920. 3 und 4):

„Die Konfrontation der Dirnen als Infektionsquelle und der mit Ulcus molle infizierten Soldaten haben ergeben, daß bei den Weibern nur selten klinische Erscheinungen in Form von wunden Stellen oder Geschwüren nachweisbar waren. Dagegen ergab die mikroskopische Untersuchung des Harnröhren- und Portiosekretes das Vorhandensein der Ducreyschen Streptobacillen fast in Reinkultur. Das Weib beherbergt also häufig die Bacillen des weichen Schankers, ohne selbst an Schankergeschwüren oder gar eitrigen Bubonen zu erkranken und vermittelt als Bacillenträgerin Erkrankungen der Männer. Die bloße makroskopische Unter-



suchung der Dirnen kann daher zur Verhütung des weichen Schankers bei den Männern nur wenig beitragen". —

Man könnte nun vielleicht bei unsern früheren und den bestätigenden Beobachtungen von Sommer und F. Lesser den Einwand erheben, daß der Nachweis wirklicher Ulcus-molle-Erreger in den genannten Fällen unter den Kriegsverhältnissen nicht ganz zweifelsfrei erbracht sei und daß eben infolge der primitiveren Untersuchungsmöglichkeiten das Vorhandensein eines vielleicht versteckt sitzenden Ulcus molle (Urethra, Cervix) nicht mit genügender Sicherheit ausgeschlossen werden konnte.

Fälle von primärem Ulcus molle der Urethra kommen vor, wenn sie auch zu den großen Seltenheiten gehören. Es sind hierunter wohlgemerkt nicht solche ja häufiger zu beobachtenden weichen Schanker zu verstehen, die am Orificium urethrae ihren Sitz haben und sich mehr oder weniger weit in die Harnröhre fortsetzen, sondern solche Fälle, in denen Ulcera mollia primär auf der Urethralschleimhaut nachgewiesen werden können, ohne daß außer eitrigem Ausfluß sichtbare Symptome am Orificium vorhanden sind. Solche Fälle sind von v. Zeißl, Swinburne, Lipschütz, Grünfeld, Glingar und Biach u. A., in letzter Zeit von Pawlow (Derm. Zeitschr. XXI, 1914) beschrieben und z. T. urethroskopisch, mikroskopisch und durch Inoculation sichergestellt worden.

Daß die Cervix nicht allzu selten Sitz typischer Ulcera mollia ist, dürfte sicher sein, wenn auch Debauge in seiner Statistik unter 206 Fällen bei Frauen merkwürdigerweise nur einmal einen Schanker am Collum uteri beschreibt.

Ob aber primäre Cervicalkanalerkrankungen vorkommen, ist noch ungewiß. Ältere Beobachtungen von Delmas, Bennet, Courti (cit. n. Tomaszewski) sind nicht recht beweisend, und neuere Mitteilungen über diese Frage fehlen. Immerhin ist mit der Möglichkeit solcher primärer Cervikalkanalgeschwüre insbesondere für die uns interessierende Frage zu rechnen.

Eine Beobachtung, die jedoch die oben erwähnten Einwände ausschaltet, konnte ich in neuerer Zeit machen:

Ein Ehemann kommt aus der Gefangenschaft zurück, verkehrt am Tage seiner Ankunft mit seiner Frau und bemerkt schon am nächsten Tage eine wunde Stelle am Glied. Am dritten Tag nach dem Verkehr kommt er in meine Beobachtung und es läßt sich ein typisches Ulcus molle am äußeren Präputialblatt feststellen.

Im Ausstrich aus den Randpartien: Streptobacillen. Extramatrimonieller Verkehr, zu dem der einen sehr zuverlässigen Eindruck machende Herr auch aus äußeren Gründen gar keine Gelegenheit hatte, wird aufs strikteste negiert. Die Ehefrau wird sofort von mir untersucht, leugnet ebenfalls jeden außerehelichen Verkehr, macht aber einen durchaus nicht so zuverlässigen Eindruck als der Gatte. Bei der gründlichsten Inspektion der äußeren Genitalien, der urethro-



skopischen Untersuchung der Harnröhre, genauester Durchmusterung der Vagina und Cervix läßt sich auch nicht die Spur eines Ulcus molle oder auch nur einer Erosion entdecken. Auch extragenitale Geschwüre kommen nicht in Betracht. Im Sekret der Vagina keine Eiterkörperchen und eine uncharakteristische saprophytische Flora, im Cervikalsekret nur Schleim, keine Leukocyten, keine Gonokokken, nur einige dicke Kokken (grampositiv). Im Sekret der Vulva und des Orificium urethrae ergibt die Färbung mit polychromem Methylenblau und die Gramfärbung typische Streptobacillen, die die übrige Bakterienflora bis auf einzelne dicke Kokken und Stäbchen fast völlig verdrängt haben. Das nach Reinigung der Mündung entnommene Sekret des Harnröhreninnern erweist sich frei von Eiterkörperchen und Streptobacillen. Zur Verifikation der Streptobacillen werden nun einerseits Kulturen, andererseits Autoinokulationen angelegt. Auf der gewöhnlichen Agarplatte wachsen zahlreiche grampositive Kokken und plumpe grampositive Stäbchen, keine Streptobacillen, auf der Menschenblutagarplatte lassen sich nach voraufgegangener Beimpfung von Blutagarkondenswasser nach Stein zahlreiche typische Streptobacillenkolonien isolieren und in Reinkultur weiterimpfen. — Auf der l. Seite des Oberschenkels wird eine Autoinokulation mit Sekret aus der Vagina (im Speculum entnommen), auf der r. Seite mit Sekret des Orificium urethra angelegt und beide Stellen mit sterilem Mull bedeckt.

Nach 48 Stunden ist die Stelle links reaktionslos abgeheilt, rechts haben sich zwei kleine Ulcera mollia entwickelt, die in den ersten 6 Tagen beobachtet werden und Tendenz zum Weiterschreiten haben. Nach 8täg. Bestand werden sie durch Behandlung mit Karbolsäure und Jodoform rasch zur Abheilung gebracht.

Der Patientin werden sodann tägliche Sagrotanwaschungen und Zwischenlagen mit Europhenpuder verordnet. Bei der Nachkontrolle nach 4 Wochen werden keine Streptobacillen mehr gefunden. Die nach 5 Wochen bei Mann und Frau vorgenommene W. R. ergibt ein negatives Resultat. Das Ulcus des Mannes ist nach 14 Tagen ohne Komplikation abgeheilt. Der nach 5 Wochen wieder aufgenommene eheliche Verkehr ist ohne weitere Störungen verlaufen.

Wir haben in diesem Falle den wohl einwandfreien und mit unsern früheren Beobachtungen sowie denen von A. Sommer und F. Lesser übereinstimmenden Nachweis erbracht, daß eine weiche Schankerinfektion des Mannes durch eine klinisch völlig gesunde Frau, die jedoch in ihrem Vulvasekrete Streptobacillenträgerin ist, herbeigeführt werden kann. Wann und wie die Streptobacillen auf die Vulva gelangt sind, muß dahingestellt bleiben. Am wahrscheinlichsten ist aber wohl, daß entgegen den Angaben der Frau doch eine extramatrimonielle Infektion während der Gefangenschaft des Gatten stattgefunden hat, ohne daß die Frau ulcus-molle-krank geworden ist.

Soweit ich die Literatur überblicke, sind ähnliche Beobachtungen noch nicht mit Sicherheit gemacht worden. Nur in der älteren Literatur (cit. nach Tomaszewski) finden sich zwei allerdings nicht ganz einwandfreie Fälle, die hierher gehören können, bei denen jedoch der Mann der Bacillenträger gewesen zu sein scheint.

Ricord: Ein junger Mann mit sehr langer Vorhaut verkehrt am selben Tag mit einer schankerkranken Frau und seinem regulären Verhältnis. Zwischen



beiden Verkehren wäscht er sich nicht. Der Mann bleibt klinisch gesund. Das vorher gesunde Verhältnis bekommt weichen Schanker.

Puche: Ein junger Ehemann trifft am Hochzeitstag eine frühere Geliebte, coitiert mit ihr und vollzieht am selben Abend zum ersten Mal den ehelichen Beischlaf. Er selbst bleibt klinisch gesund, die junge Ehefrau bekommt weichen Schanker. Auch hier werden langes Präputium und mangelnde Waschung als Ursache der Übertragung hervorgehoben.

Wir müssen also die Tatsache als feststehend betrachten, daß zum Zustandekommen einer Ulcus-molle-Infektion nicht unbedingt die Anwesenheit eines weichen Schankers beim infizierenden Partner erforderlich ist, sondern daß auch die Ansteckung durch einen klinisch gesunden Streptobacillenträger in Betracht kommen kann. Wie oft diese Übertragungsform stattfindet und welche praktische Rolle sie spielt, wird schwer zu erweisen sein. Jedenfalls dürfte neben der forensischen Wichtigkeit, die diese Feststellung haben dürfte, das eine aus diesen Beobachtungen hervorgehen, daß die noch so gründliche klinische Untersuchung reglementierter Prostituierter nicht in allen Fällen vor weicher Schankerinfektion zu schützen vermag. Es müßte denn bei jeder Kontrolle auch eine genaue mikroskopische Untersuchung auf Streptobacillen erfolgen, eine Forderung, die sich bei dem immerhin nicht so einfachen Nachweis praktisch nicht erfüllen lassen dürfte.

Eine weitere für die Pathogenese des Ulcus molle nicht unwichtige Frage ist die nach der Häufigkeit des Auftretens der Erkrankung innerhalb der einzelnen Monate. Jeder Dermatologe mit größerem Material wird die Erfahrung gemacht haben, daß gleichsam epidemieartig in einzelnen Monaten ein Anwachsen der Ulcus-molle-Ziffern erfolgt, während man in anderen Monaten nur viel spärlichere Erkrankungsfälle zu Gesicht bekommt. So habe ich öfters die Beobachtung gemacht, daß ohne irgend welche erkennbaren äußeren Ursachen ganze Säle mit Ulcus-molle-Kranken gefüllt sind, während gerade zu Zeiten, in denen man ein Anwachsen erwarten sollte (Volksfeste u. dgl.) die Zahl der Erkrankungen relativ klein ist. — Von italienischen Autoren (Tommasoli, Mastrosimose) ist auf Grund von Statistiken die Behauptung aufgestellt worden, daß die Morbidität des Ulcus molle von den Jahreszeiten abhängig ist in der Weise, daß in den wärmeren Monaten die Erkrankung erheblich häufiger ist als in den kalten. Auch Mieckley kommt zu ähnlichen Resultaten, obwohl er übrigens weniger den Jahreszeiten als vielmehr äußeren Bedingungen (Manöver, Regimentsübungen und dgl.) einen entscheidenden Einfluß zumißt:

„Auf einen die Monate Januar, Februar, März sich hindurchziehenden Anstieg folgt eine tiefe Remission im April und auf diese nur mit einer geringen Verzögerung im Juni ein kontinuierliches Ansteigen bis zum August, wo das Maximum erreicht



wird. Nach einer Senkung bis fast zur Höhe des Juli bleibt die Zahl im Oktober und November ziemlich hoch und fällt dann im Dezember plötzlich ab. Wir beobachten also hier zwei Kulminationspunkte: einen niedrigeren im März und einen sehr hohen im August".

Prüfen wir nun unsere Notizen über unsere Erfahrungen aus den Kriegsjahren 1915 bis 1919. Die Zahlen entstammen den Beobachtungen an dem Krankenbestand eines großen zentralen, von mir geleiteten Lazarettes der Westfront.

Tabelle I.

Ionat	1915 Zugang an:			1916 Zugang an:			1917 Zugang an:			1918 Zugang an:			1919 Zugang an:		
	Geschl.-Kranken	Ulcus molle	%	Geschl.-Kranken	Ulcus molle	%	Geschl.-Kranken	Ulcus molle	%	Geschl.-Kranken	Ulcus molle	%	Geschl.-Kranken	Ulcus molle	%
uar				425	16	3,7	331	26	7,8	285	16	5,6			
ruar				313	15	4,8	319	28	8,8	257	37	14,1			
rz				306	15	4,9	328	20	6,0	957	37	3,8			
ril				256	26	10,16	416	30	7,0	523	44	8,4			
i				378	66	18,0	442	18	4,0	1244	182	14,6			
ii				293	62	21,1	170	13	8,0	1257	178	14,1			
i	780	71	9,0	246	30	12,1	185	18	9,5	1385	229	16,9	57	5	8,7
gust	1026	212	20,6	305	21	6,9	187	21	11,2	141	49	34,7	79	7	8,8
tember	489	70	14,3	388	38	9,8	183	13	7,0				77	10	13,0
tober	448	58	12,9	365	32	9,0	251	18	7,1				84	10	12,0
vember	397	51	13,0	351	31	8,9	328	24	7,3				81	12	14,8
zember				236	17	7,2	197	21	10,7				74	7	9,4
esamt	3140	462	14,7 [1])	3862	370	9,6 [1])	3337	240	7,2 [1])	6049	772	12,7	452	51	11,3

[1]) Die Prozentziffern haben sich infolge nachträglich hinzugekommenen Materials gegenüber den in meiner Arbeit in der Derm. Woch. 1919, Nr. 19 genannten etwas, wenn auch unwesentlich geändert. —

1915—1919.

Gesamtzugänge an Geschlechtskranken	Darunter an Ulcus molle	%
16840	1925	11,43

Stellen wir die Maxima und Minima aus den Jahren 1915—18 (das Jahr 1919 [Beobachtungen in Altona] kommt wegen der relativen Kleinheit der Ziffern nicht in Betracht), gegenüber, so ergibt sich:

Tabelle II.

Jahr	Maximum	Minimum
1915	August 20,6	?
1916	Juni 21,1	Januar 3,7
1917	August 11,2	Mai 4,0
1918	August 34,7	März 3,8



Wir sehen also, daß in der Tat die absoluten Maxima an Ulcus-molle-Erkrankungen in die wärmeren Monate, besonders in den August fallen, während die absoluten Minima in den kühleren liegen. Dies würde also mit den Beobachtungen der genannten Autoren übereinstimmen. Überblicken wir jedoch die Zahlen in den einzelnen Jahren gesondert, so ergibt sich, daß von einer Regelmäßigkeit nicht die Rede sein kann. So zeigt im Jahre 1915 der Juli eine Morbidität von 9%, der November von 13%, im Jahre 1916 der August nur 6,9%, der Dezember 7,2%, im Jahre 1917 der Juli 9,5%, der Dezember 10,7%.

Wir können also nach unserm Material die Behauptung, daß gerade die heiße Jahreszeit eine besondere Bedeutung für die Hebung der Ulcus-molle-Morbidität habe, nicht ohne weiteres bestätigen. Wir können nur sagen, daß die Frequenz an weichen Schankern in den einzelnen Monaten größeren Schwankungen unterliegt, ohne daß sich jedoch in diesen Schwankungen eine erheblichere Regelmäßigkeit erkennen läßt. Es muß daher die Frage offen bleiben, ob diese Schwankungen (was ich für wahrscheinlicher halte) durch rein äußerliche Umstände bedingt sind oder ob sie im Wesen der Krankheit selbst bzw. dem biologischen Verhalten der Erreger begründet liegen.

Eine letzte Frage, die uns auf Grund unseres Materials beschäftigt, ist die nach der Häufigkeit des weichen Schankers im Verhältnis zu den anderen Geschlechtskrankheiten (Lues, Gonorrhoe). Die bisher über diesen Punkt bekannten Zahlen schwanken innerhalb recht beträchtlicher Grenzen.

So fanden (cit. nach Finger, Statistik der Geschlechtskr.)

Giersing in Dänemark 13,1—16,9% aller Geschlechtskrankheiten;

Török für Budapest 31,8—35,1% bei Männern, 16,7—20,7% bei Frauen.

Witlacil in Wien bei Frauen 9,8—11,3%;

Schiff in Wien bei der Allg. Arbeiterkrankenkasse 11%.

Bzgl. der Armeestatistiken gibt Schjerning folg. Zusammenstellung: Italien 33%, Niederlande 6,5%, Spanien 43,5%, Dänemark 5,1%, Belgien 2,2%, Bayern 12,1%, Preußen 13,2%, Frankreich 10,6%, Rußland 15,9%, Österreich-Ungarn 17,6%, England 9,2%.

Nach A. Marie 1903 (cit. nach Tomaszewski) waren von 9669 vener. Erkrankungen 25,1% weiche Schanker, nach Flesch betrug die Morbidität in Frankfurt a. M. 1900—1903 nur 3—4,79%, 1910: 7,45%, nach Blaschko 1913 in Berlin etwa 5%, in anderen deutschen Großstädten schwankt sie von 2—11%.



Nach seinen Kriegserfahrungen fand W. Vogel nur 2% Ulcus-molle-Morbidität unter seinen Geschlechtskranken, A. Sommer (ebenfalls an der Westfront) steigende Ziffern von 2,5—13,6%.

Während unsere Monatszahlen zwischen 34,7% Ulcus-molle-Erkrankungen als Maximum und 3,7% als Minimum schwanken, ergaben sich folgende Jahresdurchschnittsziffern.

Unter 100 Geschlechtskranken fand sich weicher Schanker:

1915	bei	14,7%
1916	„	9,6%
1917	„	7,2%
1918	„	12,7%
1919	„	11,3%

Als Mittelzahl finden sich also von 1915—1919 unter 16840 geschlechtskranken Soldaten des westl. Kriegsschauplatzes 1925 = 11,43% Ulcus-molle-Fälle.

Ich möchte diese Zahl deshalb für besonders beweisend halten, weil in meinen Fällen alle Hilfsmittel der modernen Diagnose, insbes. die Abgrenzung des weichen Schankers von der Lues herangezogen wurde, während dies bei den meisten Sammelstatistiken mit ihrem heterogenen Material naturgemäß nicht der Fall sein konnte. Wir können also wohl sagen, daß der weiche Schanker im allgemeinen etwa 10—15% aller Geschlechtskrankheiten unter den deutschen Soldaten des westl. Kriegsschauplatzes darstellte, eine Zahl, die etwa den Friedensarmeestatistiken entspricht, während sie wesentlich höher ist, als die Durchschnittsmorbidität der deutschen Großstädte zu Friedenszeiten. Die im Nov. 1919 vom Reichsgesundheitsamt angestellte statistische Erhebung wird zeigen, ob auch in der deutschen Zivilbevölkerung infolge der Kriegsverhältnisse eine Erhöhung der Ulcus-molle-Morbidität zu verzeichnen ist.



Über Knotenbildungen bei Sklerodermie.

Von

Prof. **C. Bruhns.**

(Aus der dermatologischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Charlottenburg.)

Mit 1 Textabbildung.

Nur gelegentlich finden wir in der Literatur Fälle von Sklerodermie erwähnt, bei denen sich Teile der erkrankten Haut an einzelnen oder mehreren Stellen über ihre Umgebung erheben. Unna[1]) hat neben der Morphaea der englischen Autoren als viel seltenere Formen der circumscripten Sklerodermie die kartenblattartige und die keloidähnliche Sklerodermie beschrieben. Von der letzteren Art hebt er hervor, daß sich manchmal, aber nicht immer die Cutis in Form unregelmäßig begrenzter Platten über das Niveau der Umgebung erhebt. Auch Thibierge erwähnt in der „Pratique dermatologique"[2]), daß die Oberfläche der Morphaeaplaqués erhaben sein könne, Hügel- und Knotenbildung von verschiedener Größe und Form zeigen und an gewisse Narbenkeloide erinnern könne. Solche etwas erhabene oder knotige Herde sind auch gelegentlich schon in der früheren Literatur erwähnt. Wenn wir von älteren Fällen mit Knotenbildungen, wie denen von Wolff und Herzfeld, die Lewin und Heller in ihrer eingehenden monographischen Darstellung der Sklerodermie[3]) mit anführten, absehen, weil ihre Zugehörigkeit zur Sklerodermie nicht sicher erscheint, so schildert später Besnier[4]) bei einem 12jährigen Mädchen das Vorhandensein von drei eng aneinander gelagerten, das Hautniveau überragenden sklerodermischen Flecken am Unterkiefer. Aus neuerer Zeit sei dann ein Fall von Nicolas und Moutot[5]) erwähnt, in dem neben typischer Morphaea am Bein und anderen Stellen am Handrücken und an der Hüfte sich Sklerodermieplaques finden, die über die Haut um 2—3 mm hervorragen. Von diesen tuberösen Sklerodermieherden sitzen mehrere in der Gegend der kleinen Fingergelenke

[1]) Histopathologie. 1894, S. 1121.

[2]) Band IV, S. 252.

[3]) Berlin, Hirschwald 1895.

[4]) Ref. dieses Archiv 1890, S. 763.

[5]) Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1912, S. 344.



am Handrücken. Sie haben die Größe eines 50-Centimes- und eines Francstückes. An der rechten Hüfte finden sich Knotenbildungen von ähnlicher Größe. Die Knoten sind rund und zeigen nicht immer den lilac-Ring in ihrer Umgebung. Ihre Oberfläche ist nicht gleichmäßig, sondern uneben, hügelig (mamelonné). Man hat den Eindruck, als ob sie zusammengesetzt seien aus einer Anzahl einzelner Knötchen. Besonders an den Tuberositäten der Handrücken erkennt man eine gewisse zentrale Einsenkung und einen erhöhten Rand, der von einem Kranz von kleinen, nebeneinander liegenden Knötchen gebildet scheint. Die Knoten sind von mäßiger Härte, jedenfalls nicht so starr wie die typischen Sklerodermieplaques. Die Farbe ähnelt der der umgebenden Haut, ist nur etwas weißlicher und wachsartiger und bei Glasdruck glatter. Ein histologischer Befund fehlt hier.

In diesen Beobachtungen handelt es sich um Fälle, in denen die an ihrer Oberfläche mehr oder weniger charakteristisch veränderte Sklerodermiehaut über das Niveau der Umgebung hervorragt. Eine andere Art von knotigen Bildungen bei einem Falle von streifenförmiger Sklerodermie konnte ich vor kurzem an einem jungen Patienten beobachten und möchte sie kurz hier schildern.[1])

Es handelt sich um einen 13jährigen, kräftig gebauten Knaben.

Anamnese: Der Knabe litt 1914 an Masern, 1915 an Scharlach. Nach letzterer Erkrankung soll eine Herzstörung zurückgeblieben sein. Seitdem zeigt sich auch öfters ein auffälliges Weißwerden der Fingerspitzen, sobald der Knabe kalt wird. Der Großvater des Knaben mütterlicherseits soll an Lupus vulgaris gelitten haben; es sind keinerlei Lungen- oder sonstige tuberkulöse Leiden in der direkten Ascendenz oder bei den Geschwistern vorhanden. Nur 2 Geschwister der Großmutter des Vaters sind an Lungenleiden zugrunde gegangen.

Kurz vor dem Scharlach seit dem Jahre 1915 wurde das jetzige Hautleiden zuerst bemerkt. Es traten Knotenbildungen in der Bauchgegend, dann am Oberschenkel und unter der linken Achsel auf. Es zeigten sich dabei kein Jucken und keine bemerkenswerte Schmerzempfindung.

Status: Die ganze Haut des Knaben, besonders aber der Rumpf, zeigen eine ziemlich dunkle Pigmentierung. In der linken Unterbauchgegend, bis nach dem Rücken übergreifend, zeigen sich in einer weit über handtellergroßen Gruppe zahlreiche kleinere und größere Hauttumoren, die sich 1—2 mm über das Niveau der Umgebung erheben und etwa Hanfkorn- bis Linsengröße, einige auch bis Pfennigstückgröße zeigen.

Die Epidermis ist über den Knoten nicht verschieblich, ihre Oberfläche ist, abgesehen von der unten geschilderten Verfärbung normal. Die Knoten sind meist rund begrenzt, einige sind auch konfluiert und zeigen dann unregelmäßige Kontur. Vereinzelt sieht man auch Knoten, die in der Mitte etwas eingesunken sind und eine leicht bläuliche Umgebung haben. Im übrigen wechseln die Hauttumoren sehr ihre Farbe. In der Regel erscheinen sie etwas bräunlich. Bei längerem Stehen aber werden sie hyperämisch und bläulich, ganz besonders auch, wenn man leise darüber streicht. Diese Gruppe von Knoten nimmt also fast die ganze Breite der

[1]) Demonstration des Falles in der Sitzung der Berliner Dermatologischen Gesellschaft vom 13. I. 1920.



linken Bauchgegend ein, reicht nach oben ungefähr bis zum Rippenbogen. Eine Hand breit darüber sieht man noch vereinzelte kleinere derartige Gebilde und eine im ganzen ca. handtellergroße ähnliche Gruppe unter der linken Axilla. Alle diese Knoten fühlen sich mäßig hart an und sind ganz schmerzlos.

An der Innenseite des linken Oberschenkels, beginnend direkt oberhalb des Knies, sieht man einen von innen unten nach außen oben sich hinziehenden, etwa 3 cm breiten Streifen, der in seinem Verlauf ungefähr dem M. sartorius entspricht, von bläulichroter, z. T. hellweißlicher, alabasterner Farbe. Die Follikel erscheinen in seinem Bereich erweitert, er fühlt sich ausgesprochen hart an. Besonders in der Mitte zeigt der Streifen eine ganz kontinuierlich sich hinziehende Verhärtung. Dieser Streifen stellt das typische Bild einer „Sclerodermie en bande" dar. Oberhalb dieser kontinuierlichen Verhärtung sieht und fühlt man nun eine geringe Anzahl von gleichen Knotenbildungen, ebenfalls von Hanfkorn- bis Linsengröße, wie sie an der Bauchhaut beschrieben wurden. Noch reichlichere, ganz ebensolche kleine Hauttumoren sieht man an der unteren Hälfte dieses Sklerodermiestreifens. Der letztere ist ganz von diesen Knoten umgeben.

Auch an der hinteren Seite des linken Oberschenkels findet man ähnliche Veränderungen. So zieht sich, mehr nach innen gelegen, vom unteren Rande des Glutaeus bis fast zur Kniekehle ein schmaler, aus lauter einzelnen, reichlich linsengroßen Knoten zusammengesetzter Streifen herunter. An der Außenseite dagegen sind Knoten und größere, bis zehnpfennigstückgroße circumscripte Verhärtungen mehr in Gruppenform und teilweise konfluiert sichtbar. Auch alle diese Knotenbildungen sind teils bräunlichgelblich, teils mehr blaurötlich gefärbt und besonders bei längerem Aufrechtstehen zeigt sich die Neigung zur Blaufärbung. Ferner finden sich an der linken Wade eine Anzahl linsengroßer Knoten, die etwa bis zum Beginn des unteren Drittels der Wade herunterreichen. An allen diesen Knoten bietet die Hautoberfläche, abgesehen von der erwähnten leichten Verfärbung, ein normales Aussehen.

Einzelne, aber nur kleinere Gruppen von Knötchen finden sich unter der rechten Scapula und über den rechten Nates. Außerdem sieht man an der Innenseite des rechten Oberschenkels ganz oben einen fast pfennigstückgroßen gelblichen Knoten. Es ist aber hervorzuheben, daß namentlich ein Teil von den zuletzt beschriebenen Knoten nicht so über die Haut hervorragt, sondern ein mehr fühl- als sichtbare Verhärtung in der Haut bildet, ohne daß aber die Hautoberfläche hier verändert erscheint.

Die Sensibilität für spitz und stumpf ist, soweit erkennbar, an den verhärteten Hautstellen überall erhalten.

Mundhöhle o. B. Innere Organe o. B., auch am Herzen ist z. Zt. nichts Abnormes nachweisbar. Keine Drüsen. Schilddrüse o. B. Urin ohne Eiweiß und Zucker.

Pat. gibt betreffs des „Absterbens" der Finger noch an, daß diese Erscheinung oft täglich komme, eine Viertelstunde oder länger andauere. Es handelt sich dabei offenbar um temporäre Asphyxie aller Fingerspitzen.

Histologischer Befund[1]). Es konnte ein Knoten an der linken Bauchgegend excidiert werden. Es wurde mit den üblichen Methoden gefärbt. Die histologische Untersuchung ergab folgendes: Die Hornschicht zeigte normale Breite, keine abnorme Verhornung. Das Rete war normal, die Pigmenthäufung in der Basalzellenschicht reichlich, keine Pigmentansammlung in den Papillen. Die Papillarlinie ist nicht abgeflacht, im Corium wie auch im Rete keine wesentlichen Zellinfiltrate, nur geringe kleine Zellansammlung um einige Gefäße sicht-

[1]) Nachträglich in der Sitzung der Berliner Dermatologischen Gesellschaft v. 13. IV. 1920 demonstriert.



bar. Man sieht besonders an Methylenblauschnitten, auch an Hämatoxylineosinschnitten, nicht so deutlich aber an den kräftig gefärbten van Gieson-Schnitten in den mittleren Partien des Corium die kollagenen Fasern in dunkler gefärbten breiteren und derben Zügen, in denen die Fasern zum Teil auch etwas glasig-homogen erscheinen, sich ausbreiten. Das kollagene Gewebe erscheint also hier deutlich verdichtet, die Verdichtung beginnt nicht unmittelbar unter der Papillarlinie, sondern erst etwa vom zweiten Drittel des Coriums an, und sie verliert sich nach beiden Seiten, wo der Übergang in die normale Haut stattfindet, in ein zartes, kaum gefärbtes Gewebe, in welch letzterem die Züge als feine Fasern neben- und durcheinander laufen. An den nicht sehr reichlichen Bindegewebszellen ist keine deutliche Veränderung wahrnehmbar. Die Elastica ist gut erhalten, erstreckt sich bis in die Papillenspitzen hinein. Sie erscheint weder vermehrt noch vermindert. Dagegen ist sie in den mittleren Teilen, dort, wo die Verdichtung der kollagenen Fasern beschrieben wurde, anscheinend etwas auseinandergedrängt. Nach beiden Seiten aber, wo der Übergang in die normale Haut stattfindet, ziehen sich die elastischen Fasern wieder in dichteren Geflechten zusammen.

An den Gefäßen sind, abgesehen von den gelegentlich recht unwesentlichen Zellanhäufungen um die Gefäße herum, keine sicheren Veränderungen zu konstatieren. Vielleicht sind die Gefäße dort, wo die Verdichtung des kollagenen Ge-

webes beschrieben wurde, etwas weniger häufig. Man muß länger suchen, ehe man kleine Gefäße in das Gesichtsfeld bekommt.

Zusammenfassung des klinischen Bildes. Wir erkennen also an der Haut der Brust und des Bauches des 13jährigen Knaben größere Gruppen von flachen Erhabenheiten, die im einzelnen linsen- bis pfenniggroß, teils auch kleiner oder etwas größer sind und sich 1—2 mm über das Niveau der Umgebung erheben. Die Epidermis ist über den Knoten nicht verschieblich. Die Farbe der Haut über den Tumoren wechselt von bräunlichem zu einem mehr bläulichen Ton, sonst ist aber die Haut darüber normal beschaffen. Die Knoten sind von mäßig harter Konsistenz. Am linken Oberschenkel vorn sieht man nun, ungefähr entsprechend dem Verlauf des M. sartorius, eine ganz typische streifenförmige Sklerodermie. Um diesen Streifen herum und direkt neben ihm erkennt man die gleichen Knotenbildungen, wie sie auf dem Rumpf geschildert wurden. An der Hinterseite des Oberschenkels sieht man einen schmäleren, aus ca. linsengroßen Erhabenheiten zusammengesetzten Streifen sich hinziehen, an der Außenseite aber wieder Knoten und auch größere, bis ca. zehnpfennigstückgroße circumscripte Verhärtungen. An einigen anderen Körperstellen, so an der linken Wade, ferner unter der rechten Scapula und über den rechten Nates, an der Innenseite des rechten Oberschenkels finden sich noch verschiedene ähnliche, meist mehr vereinzelte Knotenbildungen oder auch Verhärtungen, die nicht immer das Niveau der Naut überragen.

Aus diesem Befund ist hervorzuheben das zweifellose Vorhandensein einer streifenförmigen Sklerodermie an der Vorderseite des Oberschenkels. Mit dieser direkt verwachsen zeigen sich die Knotenbildungen, welche wieder ganz analogen Charakter tragen wie die in Gruppen stehenden Knoten am Rumpf und die meisten der einzeln stehenden anderer Körperteile. Gerade wegen der innigen Verschmelzung des sklerodermischen Streifens mit den Tumoren muß man sicherlich letztere mit der Sklerodermie in Verbindung bringen und nicht etwa eine zweite andere Erkrankung annehmen. Was nun den histologischen Befund anlangt, so ergibt er eine nicht übermäßig ausgesprochene, aber zweifellose Verdichtung des kollagenen Gewebes in den mittleren Partien eines excidierten Knotens. Hornschicht und Epidermis sind nicht verändert. Gefäßveränderungen, wie man sie sonst wohl besonders an der Intima in Form von Endothelwucherungen oder Adventitiainfiltration sieht, sind allerdings nicht wesentlich vorhanden. Nur scheinen Gefäße und Lymphräume innerhalb der Verdichtung etwas spärlicher zu sein. Hervorzuheben ist das Fehlen von circumscripten oder diffusen Entzündungserscheinungen. Damit ist auch die Annahme,



daß es sich bei dem ungewöhnlichen Bild etwa um Tumoren entzündlicher Art handeln könne, auszuschließen.

So kommt differentialdiagnostisch gerade auf Grund des histologischen, teils positiven, teils negativen Befundes ein anderes Krankheitsbild auch als Sklerodermie nicht in Betracht.

Betrachten wir nun, was für Fälle von Knotenbildungen bei Sklerodermie sonst in der Literatur außer den in der Einleitung erwähnten knotigen Erhebungen der einzelnen Sklerodermieplaques selbst beschrieben sind. Da müssen wir zunächst eine besondere Art von Knotenbildung bei Sklerodermie, die öfters hervorgehoben ist, nämlich die Kalkablagerungen, abseits stellen. Hunter[1]), L. Ehrmann[2]), Oehme[3]), Scholefield und Werer[4]), Thibierge und Weißenbach[5]) u. v. a. schildern das Vorhandensein derartiger Kalkablagerungen. Diese kommen meist an den Fingern, hier oft symmetrisch auf beiden Seiten, aber auch an anderen Stellen besonders in der Umgebung von Gelenken, am Olekranon, Knie usw. vor. Die Größe ist sehr verschieden. Sie kann wechseln von der Größe eines Schrotkorns bis zu der einer großen Nuß und darüber. Diese Art Knoten entwickeln sich gewöhnlich schleichend und mit wenig Schmerzen. Es handelt sich hier um Niederschläge von kohlensaurem oder phosphorsaurem Kalk, die im Röntgenbild gut sichtbar zu machen, subcutan im Unterhautzellgewebe oder auch cutan lokalisiert sind, manchmal auch ulcerieren und Kalkkonkremente entleeren.

Daß es sich um etwas Ähnliches in unserem Fall nicht handelt, beweist ohne weiteres das histologische Bild. Von dieser Art Knotenbildung sehen wir hier also ab.

Ein sehr bemerkenswerter und unserer Beobachtung vergleichbarer Fall ist jedoch eine von Lipschütz[6]) beschriebene Kranke. Es handelt sich da um ein 24jähriges Mädchen mit einer typischen Sklerodaktylie, bei der auffallende, mehr oder weniger scharf umschriebene, ziemlich derbe, in die Haut eingelagerte knotenförmige Verdickungen sich finden. Die Verdickungen sitzen in den mittleren und tieferen Coriumteilen und prominieren flach über das Hautniveau. Die Oberfläche ist glatt und gespannt. Die Knoten zeigen keinerlei abnorme Empfindlichkeit. Die Größe der Hautnodositäten schwankt zwischen der einer Linse bis zu der eines Hellers. Sie sind mit der Haut

[1]) Ref. Dermatol. Wochenschr. 1913, Nr. 37, S. 1111.

[2]) Inauguraldiss. Straßburg 1912. Ref. Dermatol. Wochenschr. 1913, Nr. 13, S. 382.

[3]) Dtsch. Archiv f. klin. Med. 106. H. 3/4. 1912.

[4]) Dermatol. Wochenschr. 1912, S. 920 u. Monatshefte f. prakt. Dermatol. 1911. S. 603.

[5]) Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1911, S. 129.

[6]) Dermatol. Wochenschr. 1913, Nr. 29, S. 851.



verschieblich und mit den tiefer gelegenen Geweben nicht verwachsen. Ihr Sitz ist die Volarfläche der Grundphalanx sämtlicher Finger der rechten Hand mit Ausnahme des Daumens, und der Finger der linken Hand mit Ausnahme des Mittel- und Zeigefingers, ferner die Streckseite der mittleren Phalanx des rechten Zeige-, Mittel- und Ringfingers und des linken Mittel- und Ringfingers. Histologisch zeigen sich in einem ausgeschnittenen Knoten eine ausgesprochene Hypertrophie des kollagenen Gewebes besonders in den mittleren und tieferen Cutisschichten und Gefäßveränderung in Form von Endothelwucherung der Intima und in Form adventitieller Zelleinscheidungen. Die Epidermis ist im wesentlichen normal.

Diese letzte Beobachtung von Lipschütz bietet ja zweifellos eine große Analogie mit unserem Fall. Unserm Fall bleibt die große Zahl der gruppenförmig am Rumpf angeordneten Einzelknoten eigentümlich, und da hier das typische Bild der Sklerodermie fehlt, so konnte erst die weitere Besichtigung des Körpers, besonders des Sklerodermiestreifens am Oberschenkel, auf die richtige Spur weisen. Aber der Lipschützsche Fall zeigt das Gemeinsame mit dem unsrigen, daß die Oberfläche der Knoten eine abgesehen von der Verfärbung ganz normale Beschaffenheit zeigte, die Sklerodermieveränderung war subcutan gelegen, wie außer dem klinischen Aspekt auch der mikroskopische Befund ergab. Auch bei nicht knotenbildender Sklerodermie kann man gelegentlich Ähnlichem begegnen. So demonstrierte Kren[1]) vor kurzem einen Patienten mit diffuser Sklerodermie, die durch die starre Infiltration des tiefen Subcutan- und Muskelgewebes auffallend war, während die Haut erst sekundär erkrankt schien. Auch in unserm Falle ist es natürlich möglich, daß die jetzigen Knotenbildungen nur ein Vorstadium darstellen zu einer späteren sekundären Ausdehnung einer Sklerosierung auch auf der Haut. Einen gewissen Übergang zu der Art von tuberösen Bildungen wie in Lipschütz' und meinem Fall stellt übrigens doch die eingangs erwähnte Beobachtung von Nicolas und Moutot dar. Denn auch diese Autoren betonen von den von ihnen geschilderten Knotenbildungen an der Hand, daß die Knoten von mäßiger Härte seien, jedenfalls nicht so starr wie die typischen Sklerodermieplaques, die an anderen Körperteilen auch vorhanden waren. Immerhin sind sie an ihrer Oberfläche doch auch nicht von normaler Haut bedeckt.

Mit Recht stellt übrigens Lipschütz das Vorkommen ähnlicher circumscripter Nodositäten bei der idiopathischen Hautatrophie neben diese Erscheinungen. Der Vergleich erscheint deshalb um so mehr begründet, als wir wissen, daß beide Veränderungen, Hautatrophie und das Bild der Sklerodermie, unmittelbar nebeneinander vorkommen. Wir können sehr wohl in gewissen Fällen, z. B.

[1]) Dieses Archiv **122**, 805.



an den Knien und oberhalb davon die typische idiopathische Hautatrophie mit der zu weiten blaurot verfärbten Haut beobachten, unterhalb des Knies bis zu den Knöcheln die gespannte, dem Knochen ganz fest anliegende verdünnte Haut, wie wir das Bild von der Sklerodermie her kennen. Solche Krankheitsbilder sind bekannt genug (Ledermann, Heller, Scholtz, eigne Beobachtungen, u. a.), sie sprechen dafür, daß die idiopathische Hautatrophie bei weiterer Entwicklung in den Zustand der Sklerodermie übergehen kann und deuten sicher auf eine gewisse Wesensverwandtschaft dieser beiden klinischen Krankheitsbilder, und daher ist auch das Vorkommen der Tuberositäten bei beiden pathologischen Prozessen wohl in Vergleich zu stellen.

Wir fassen also noch einmal zusammen: Als klinisches Symptom der Sklerodermie kommen in seltenen Fällen Tuberositäten vor, die ganz verschiedener Natur sein können. Zunächst sehen wir gelegentlich, daß sich einzelne Herde von circumscripter Sklerodermie, die in ihrer Oberfläche deutlich die sklerosierte Hautbeschaffenheit zeigen, vorwölben, das Niveau der umgebenden Haut etwas überragen und dabei eine unebene, höckerige Oberfläche aufweisen können.

Von den knotigen Vorwölbungen bei Sklerodermie, die an ihrer Oberfläche eine anscheinend normale Haut zeigen, besteht eine Art aus Ablagerungen von Kalksalzen, welche letzteren im Röntgen- und im mikroskopischen Bild leicht als solche erkennbar sind.

Die andere Art aber, von der oben ein Fall näher beschrieben wurde, stellt umschriebene Anschwellungen neben den typisch sklerosierten Hautpartien dar, die ebensowohl an den Fingern, z. B. in Verbindung mit Sklerodaktylie, lokalisiert sein können wie an verschiedenen Stellen des Stammes und der Extremitäten. Es können hier nur einzelne Knoten vorkommen, sie können aber auch in größerer Zahl, z. T. in Gruppen angeordnet, auftreten. Sie sind mäßig hart anzufühlen, empfindungslos, mit der Haut verwachsen, über der Unterlage meist verschieblich, im einzelnen linsengroß oder größer, z. T. konfluiert. Die Oberfläche ist glatt und nicht besonders verhärtet. Die Farbe ist verschieden, normal, bräunlich oder bläulich. Mikroskopisch zeigen sie in den tieferen Schichten der Haut, nicht in den obersten, mehr oder weniger charakteristische Veränderungen des Sklerodermieprozesses (Verdichtung des kollagenen Gewebes, evtl. Gefäßveränderungen). Sie sind vielleicht Vorstadien eines späteren Übergreifens des Sklerodermieprozesses vom subcutanen Gewebe auf der Haut.

Bei der Seltenheit der bisher bekannten Fälle werden aber weitere Beobachtungen das Bild der tuberösen Sklerodermie vervollständigen müssen.



Über mikrochemisch-histologisch nachgewiesenes Arsen bei Hyperkeratosis arsenicalis.

Von

Dr. **Stefan Robert Brünauer.**

(Aus der II. dermatolog. Abt. [Vorstand Prof. Dr. S. Ehrmann] des Allgemeinen Krankenhauses und dem chem. Laboratorium [Vorstand Prof. Dr. E. Pribram] des staatlichen serotherapeutischen Institutes [Vorstand Hofrat Prof. Dr. R. Paltauf] in Wien.)

Mit 2 Textabbildungen.

Daß Arsen imstande ist, sowohl äußerlich, lokal angewendet, wie auch bei innerer Verabreichung Veränderungen der Haut hervorzurufen, ist seit langem bekannt, ebenso daß die Arsenikexantheme und die vesikulösen Eruptionen (Arsenikzoster und Arsenikpemphigus) relativ früh aufzutreten pflegen, während die bei weitem am häufigsten zur Beobachtung gelangende Arsenmelanose wie insbesondere die seltenere Arsenkeratose meist erst längere Zeit nach einer protrahierten Arsenmedikation in Erscheinung treten.

Schon Henoch wies 1851 auf die nach innerlichem Arsengebrauch einsetzenden Abschilferungen der Handteller und Fußsohlen hin, Wilson machte 1873 auf die eigentümlichen, nach längerer Arsenverabreichung auftretenden warzenartigen Verdickungen der Palmae und Plantae aufmerksam; ihm folgte P. Barthélemy 1889 mit einer Studie über die im Gefolge eines chronischen Arsenizismus auftretenden Hautveränderungen, aber erst Hutchinson war es vorbehalten, in seinen 1883—1895 erschienenen Arbeiten das Krankheitsbild der Arsenkeratose aufzustellen und abzugrenzen. Er beschrieb bereits die beiden Formen der Hyperkeratosis arsenicalis, die für sich allein ziemlich selten auftretende diffuse Form mit einer mehr oder minder gleichmäßigen Verdickung der Epidermis der Handteller und Fußsohlen, wie auch die meist mit ihr kombinierte circumscripte knötchenartige Form, bei welcher es zur Entwicklung von rundlichen bis ovalen, ziemlich derben, gelbbraun gefärbten hühneraugenartigen Verhornungen (Corns) kommt; in den meisten Fällen finden sich diese Veränderungen symmetrisch, und zwar sowohl auf den Volae manus wie auch auf den Plantae pedis; indessen sind Fälle beschrieben, in welchen nur die Vola manus befallen war (Hutchinson, Rasch, Rille,



Blaschko), während Lang einen Fall veröffentlichte, in welchem nur die Planta pedis Erscheinungen aufwies. Nicht selten sieht man, daß die hyperkeratotischen Veränderungen auf die angrenzenden seitlichen und dorsalen Hautpartien übergreifen (Boeck, Heuss, Lang, Payne, Gayer, Hamburger), es sind aber auch Fälle bekannt, wo neben den Volae und Plantae auch andere Körperregionen, z. B. der Stamm befallen waren (Mackenzie, Stahl), in wieder anderen Fällen zeigten Thenar und Antithenar weitaus spärlichere Veränderungen als die Vola manus (Heuss, Stahl). Zumeist treten die Erscheinungen der Keratosis arsenicalis allein oder kombiniert mit Arsenmelanose auf, aber auch gleichzeitiges Auftreten von Arsenikzoster wurde beschrieben (Rasch) sowie Veränderungen an den Nägeln, bestehend in Deformierung, Verdickung und Höhlenbildung (Wälsch, Heuss, Stahl, Heller), ferner Haarausfall (Heller) und nervöse Erscheinungen (Bosellini). Bezüglich des Auftretens von Hyperidrosis bei Arsenkeratose gehen die Meinungen auseinander; während manche Autoren, wie Wilson, Pringle, die warzigen Verhornungen direkt um die Öffnungen der Schweißdrüsen gelagert beschreiben und eine begleitende Hyperidrosis hervorheben (Hutchinson, Pringle, Rille, Waelsch, Gayer, Bosellini, Ullmann, Mac Kee) sistierte in dem von Stahl beschriebenen Falle die vorher bestandene Hyperidrosis, und Heuss hebt sogar eine bestehende Anidrosis hervor. In allen Fällen wurde für die eintretende Hyperkeratose eine vorangegangene Arsenschädigung als Ursache angenommen; von einzelnen Fällen abgesehen, in welchen es sich um gewerbliche Noxen handelte, wie bei den von Gaucher et Barbe (Arbeit in einer chemischen Fabrik), Brault (Vergiftung mit arsenhaltigem Wein), Blaschko (Arbeit mit arsenhaltigen photographischen Chemikalien) beschriebenen Fällen oder Erkrankungen, in welchen eine Intoxikation mit arsenhaltigem Material angenommen werden mußte, wie in den Publikationen von Moreira (Rattengift) und Geyer (arsenhaltiges Brunnenwasser), konnte immer eine durch längere Zeit vorangegangene Arsenmedikation festgestellt werden. Zumeist waren es Hautaffektionen, zu deren Heilung Arsen verabreicht wurde, wie Psoriasis (Hutchinson, Pringle, Moreira, Hartzell, Waelsch, Markus, Davis, Payne, Geyer, Hamburger, Schamberg, Kaposi), Lichen ruber (Nielsen, Lang), Lupus vulgaris (Heuss), aber auch Anämie (Mathieu, Bosellini), Epilepsie (Hardaway, Pringle, Wolf), Syphilis (Oppenheim, Green, Kono, Ijiri, Philipp, Heller, Rosenthal, Fordyce) und maligne Tumoren, wie Carcinom (Hutchinson), oder Sarkom (Rille) konnten als mit Arsen behandeltes Grundleiden festgestellt werden; endlich sei noch erwähnt, daß Handford eine Arsenkeratose bei einem mit Arsen behandelten Pemphigus auftreten sah, wie auch



Schramek dies an einem derartigen Falle der Klinik Riehl beobachten konnte. Was die Art des jeweilig verabreichten Arsenpräparates betrifft, so handelt es sich zumeist um Solutio arsenicalis Fowleri (Hutchinson, Pringle, Rasch, Hardaway, Heuss, Moreira, Mibelli, Ullmann, Payne, Mackenzie, Nielsen, Hamburger, Bosellini), Acidum arsenicosum (Lang, Waelsch, Handford), Pillulae asiaticae (Rille), Hektin-B (Burnier) und Salvarsan (Hutchinson, Oppenheim, Philipp, Heller, Grön, Kono, Ijiri, Rosenthal). Untersuchungen über die Ausscheidung des Salvarsans (Ullmann) ergaben zwar, daß der größte Teil desselben durch Leber, Nieren und Magendarm-Trakt sehr rasch ausgeschieden wird, weshalb auch Grön und Stahl das Salvarsan für die Entstehung der Arsenmelanose und Keratose nicht verantwortlich machen wollen, da ja diese Veränderungen erst nach längerer Zeit fortgesetzter Verabreichung kleiner Arsendosen entstehen. Die Fälle von Kyrle und Finger haben indessen dargetan, daß unter gewissen Umständen auch noch sehr lange nach erfolgter Salvarsaninjektion kleine Mengen desselben nachgewiesen werden konnten. So zeigte der Fall von Finger noch 9 Monate, der Fall von Kyrle sogar 1300 Tage nach Verabreichung von 0,4 Salvarsan noch deutlich nachweisbare Mengen von Arsen im Harn. Bezüglich der verabreichten Gesamtmenge wie auch bezüglich der Zeit bis zum Auftreten der ersten hyperkeratotischen Manifestationen sind die Angaben außerordentlich verschieden, entsprechend dem Umstande, daß hierbei individuelle Momente (Idiosynkrasie) ganz besonders in Frage kommen. Im allgemeinen setzt die Hyperkeratosis arsenicalis allmählich, ohne entzündliche Erscheinungen ein, immerhin wurden in einzelnen Fällen Erytheme vorher beobachtet (Moreira, Burnier) und ein hyperämisches Vorstadium, als dessen Rest ein hyperämischer Saum in der Peripherie der hyperkeratotischen Fläche betrachtet werden muß, wurde oft beschrieben und dürfte auch immer vorhanden sein (Ehrmann). Was schließlich den Ausgang der Arsenkeratose anlangt, so tritt oft nach Aussetzen des arsenhaltigen Medikamentes Restitutio ad integrum ein (Hutchinson, Rasch, Heuss, Moreira, Burnier). Rezidive zeigten sich in solchen Fällen bei Wiederverabreichung des Präparates fast regelmäßig (Heuss); zumeist aber werden die Hautveränderungen ziemlich persistent, in wieder anderen Fällen konnte maligne Degeneration (Übergang in Epitheliom) beobachtet werden (Hutchinson, Hartzell, Hamburger, Schamberg, Sederholm, Dubreuilh, Wile, Mac Kee, Nutt-Beatty-Pye Smith, Fordyce, Trumble, I. Hutchinson).

Die Durchsicht der oben angeführten Literaturangaben über Arsenkeratose ergab nun, daß zwischen protrahierter Arsenmedikation und Auftreten von Arsenkeratose und -melanose wohl ein Kausalitätsver-



hältnis besteht, daß aber eigentlich der Nachweis des Arsens in mikroskopischen Präparaten hierbei nicht erbracht worden war; ein Fall von typischer Hyperkeratosis arsenicalis auf der Abteilung meines Chefs, Prof. Dr. S. Ehrmann, bot mir nun Gelegenheit, diesbezügliche mikrochemisch-histologische Untersuchungen anzustellen.

Die Patientin, eine 22jährige Schneiderin, gibt an, daß weder bei ihren Eltern noch bei ihren Geschwistern schwielige Verdickungen an Handtellern und Fußsohlen aufgetreten seien; vor 10 Jahren acquirierte sie Lues und machte dann durch 6 Jahre jährlich eine antiluetische Kur (jedoch ohne Salvarsan) durch. Vor etwa $2^1/_2$ Jahren begann sie, um sich ihr gutes Aussehen zu erhalten, protrahiert Arsen einzunehmen, und zwar Solutio arsenicalis Fowleri 3mal 3 bis 30 Tropfen täglich; nach etwa $1^1/_2$ Jahren traten nun, nachdem sich vorher rote Flecken auf den Handtellern und Fußsohlen gezeigt hatten, Schwielen daselbst auf, die insbesondere auf den Fußsohlen ziemlich schmerzhaft waren. Pat. unterbrach damals die Arsenmedikation. Da aber die entstandenen Hautveränderungen nicht zurückgingen, suchte sie nun die Abteilung auf.

Status praesens: Pat. ist übermittelgroß, schlank, grazil gebaut, Lunge und Herz ergeben normalen Befund, Urin: Eiweiß 0, Zucker: 0, Arsen ist in dem eingesandten Harn in beträchtlicher Menge (Marshröhre) nachweisbar (Universitätslaboratorium für medizinische Chemie Prof. Fischer).

Nervenbefund (Dozent Dr. Biach, Klinik Prof. Chvostek): keine Anhaltspunkte für Neuritis der peripheren Nervenstämme. Der linke Kniereflex lebhafter als rechts, Achillessehnenreflexe beiderseits ungemein schwach auslösbar, rechts kaum zu erzielen. Babinski 0, Lichtreaktion der Pupillen sehr träge links, schwächer als rechts, Akkommodationsreaktion erhalten; die mechanische Nervenerregbarkeit leicht erhöht, jedoch besteht kein Anhaltspunkt für Neuritis, die vorhandenen Erscheinungen entsprechen einem rudimentären tabischen Komplex.

Augenbefund (Ass. Dr. Maschler, Klinik Prof. Dimmer): Reflektorische Pupillenstarre leichte Anisokorie, Chorioiditis disseminata oc. utr. Opacitates korp. vitrei, Papille schmutziggelb verfärbt, Netzhautgefäße mäßig verdünnt, zahlreiche kleine unscharfe gelbliche Herde im ganzen Fundus verstreut. Links in der Maculagegend ein $^1/_2$ P.-D. breiter unscharfer Pigmentherd. Sehschärfe: rechts $^1/_2$, links Fingersehen in 3 m.

Am Abdomen sieht man eine Andeutung von caput medusae, in Nabelhöhe eine 8 cm lange Narbe nach einer im April 1918 wegen eines damals aufgetretenen Ascites im Krankenhause in Schärding vorgenommenen Probelaparatomie.

Röntgenbefund (Dozent Dr. Haudek, Zentralröntgeninstitut): Rechte Zwerchfellkuppe normal geformt und gelagert, beweglich. Verziehung der Mitte des Colon transversum gegen die Leber, wahrscheinlich durch pericolitische Adhäsionen.

Leberfunktionsprüfung konnte infolge Mangels an Lävulose nicht durchgeführt werden.

Im Gesicht, am Halse sowie an den der oberen Brustapertur benachbarten Anteilen zeigt die Haut reichliche Epheliden, unter welchen sich jedoch insbesondere an den seitlichen Halspartien mehrere bis klein linsengroße, graubraune, im Niveau der Haut gelegene ziemlich scharf abgegrenzte Flecke zeigen; an der Haut des Stammes und zwar insbesondere im Bereich der Brust zeigen sich zahlreiche unscharf begrenzte leicht braun gefärbte, im Hautniveau gelegene Flecke, die namentlich in den Axillen und nach abwärts immer dichter werden, so daß im Bereiche des Mittel- und Unterbauches die Haut eine diffuse graubraune Färbung

zeigt, innerhalb welcher ziemlich deutliche weißliche bis etwa hirsekorngroße rundliche Fleckchen sichtbar sind.

An den beiden Hohlhänden zeigen sich ziemlich symmetrisch angeordnete stecknadelkopf- bis linsengroße, leicht prominente licht- bis dunkelgelb gefärbte, hühneraugenähnliche, ziemlich derbe Effloreszenzen teils spitz, teils mehr abgeplattet, teils zu diffusen hornigen Platten verschmolzen. Diese warzenartigen Erhebungen sind jedoch nicht auf die Vola streng beschränkt, sondern reichen bis an das Handgelenk hinauf und sind auch auf den Beugeflächen und den seitlichen Flächen der Finger, ja sogar an deren Dorsalflächen sichtbar. Auf beiden Plantae besteht ebenfalls ganz symmetrisch eine gleichartige, wenn auch stärker ausgebildete Hautveränderung, die namentlich an den Fersen mächtig entwickelt ist, wo die hornigen Verdickungen zu dicken gelbbraungrauen Massen zusammenfließen, die von tiefen Furchen durchzogen sind. Ausgesprochene Hyperidrosis der Hände und Füße, leichte Verdickung und Rillenbildung an den Nägeln, Haarausfall mäßigen Grades.

Für die histologische Untersuchung wurde nun an der ulnaren Lateralfläche des linken Antithenar ein etwa 3 cm langes und 1 cm breites Hautstückchen exzidiert, das mehrere flache Warzen aufwies. Die eine Hälfte desselben wurde nach vorhergegangener Alkoholfixierung und Paraffineinbettung den gewöhnlichen Färbungen unterzogen, die andere Hälfte dagegen zwecks Nachweises von Arsen einer unten detaillierten Methode unterworfen.

Die histologische Untersuchung eines nach Fixierung in steigendem Alkohol und Einbettung in Paraffin mit Hämalaun-Eosin gefärbten Schnittes ergab im allgemeinen einen Befund, wie ihn Waelsch für die Arsenkeratose beschrieb. Das Stratum corneum zeigt namentlich in seinen oberen Partien vereinzelte mehr oder weniger rundliche verschieden große Lücken, von welchen insbesondere die größeren ein feines Netzwerk aufweisen, in dessen Lücken eine ziemlich homogene Masse sichtbar ist. Die tieferen Schichten des Stratum corneum sind lamellös aufgeblättert, insbesondere dort, wo sie von Schweißdrüsenausführungsgängen durchzogen sind. Das Stratum lucidum ist ziemlich deutlich erkennbar; das Stratum granulosum ist allenthalben mächtig entwickelt und weist meist 4—5 Zellreihen auf, deren Zellen, namentlich in den obersten Lagen, ein mit teils eckigen, teils rundlichen, durch Hämalaun tief dunkelblauviolett gefärbten Keratohyalinkörnern übersätes Protoplasma zeigen, vielfach ist jedoch das Stratum granulosum degeneriert, und zwar insbesonders dort, wo sich in den entsprechenden obersten Schichten des Stratum corneum die erwähnten Lücken befinden. An den befallenen Stellen sind die Zellen des Stratum granulosum unscharf begrenzt, ihr Kern schlecht färbbar oder ganz zugrunde gegangen, so daß an seiner Stelle nur Löcher vorhanden sind, die manchmal noch schlecht tingible Kerntrümmer enthalten. Diese Degeneration, die stellenweise so deutlich hervortritt, daß man keine Zellgrenzen an den Zellen des Stratum granulosum mehr erkennen kann,

sondern nur mehr kleine Anhäufungen von Keratohyalinkugeln wahrnimmt, reicht auch in die tieferen Schichten, in das Stratum spinosum und in die Basalzellenschicht hinein. Die betroffenen Zellen des ersteren sind kernlos oder zeigen schlecht färbbare, oft von einer Vakuole umgebene Kerne; analoge Erscheinungen weisen auch die degenerierten Anteile der Basalzellenschichte auf. Das Bindegewebe des Corium zeigt eine mäßige Vermehrung der fixen Bindegewebszellen, um die leicht dilatierten Gefäße sieht man stellenweise ein perivaskuläres Infiltrat. Die Schweißdrüsenknäuel sind deutlich erweitert, die Zellen sind hoch und weisen schlechter färbbare Kerne auf. Die elastischen Fasern (Pranters Modifikation der Elasticafärbung nach Unna-Tänzer) sind namentlich unterhalb der Retezapfen ziemlich schütter, dünn und vielfach schlecht färbbar.

Die zweite Hälfte des excidierten Hautstückchens wurde zum Nachweis des Arsens einer eigenen Präparationsmethode unterzogen. Justus hatte 1905 versucht, eine von C. F. Carlson zum leichten Nachweis des Arsens angegebene Methode, die auf den in der qualitativen Analyse dieses Metalls gebräuchlichen Reaktionen beruht, auch für den histologischen Nachweis des Arsens bei experimenteller Arsenintoxikation anzuwenden und dabei auch brauchbare Resultate erzielt. Das Prinzip dieser bei den vorliegenden Untersuchungen in einigen Punkten modifizierten Methode besteht darin, daß man aus Lösungen von arseniger Säure und deren Salzen — selbst bei Verdünnung von 1 : 640 000 gelingt dies noch — bei Behandlung mit Schwefelwasserstoff eine aus ganz feinen Partikelchen bestehende Aufschwemmung von Arsentrisulfid erhält (Bischof). Setzt man nun kleinere Mengen einer stärkeren Säure, wie z. B. Salzsäure, zu dieser kolloidalen Lösung zu, so tritt ein deutlicher, aus gelblichen Flächen bestehender Niederschlag von Arsentrisulfid zutage (Boutigny), der sich unter dem Mikroskope als aus grünlichgelblichen bis bräunlichgelben, stark glänzenden, kleinsten Partikelchen zusammengesetzt erweist. Nach Binz ist in dem in den Organismus eingeführten Arsen zum Teil eine arsenigsaure Verbindung enthalten; bei der Behandlung mit Schwefelwasserstoff wird aber die Arsensäure zu arseniger Säure unter gleichzeitiger Abscheidung von Schwefel reduziert, worauf erst die Fällung des Arsentrisulfides erfolgt. Der abgeschiedene Schwefel wiederum wird bei der im Laufe der Präparationsmethode erfolgten Behandlung mit Celloidin, Alkohol und Xylol gelöst. Die Präparationsmethode, wie sie in den vorliegenden Untersuchungen angewendet wurde, gestaltete sich nun folgendermaßen:

a) Fixieren des excidierten Hautstückchens in 4 proz. Formalinlösung durch 48 Stunden.
b) Auswaschen in fließendem Wasser durch 30 Minuten.
c) Zerschneiden in dünne Scheibchen.



d) Behandlung mit Schwefelwasserstoff bei 70 bis 80° C im Thermostaten durch 96 Stunden.
e) Auswaschen in fließendem Wasser 6 bis 12 Stunden.
f) Härten im steigenden Alkohol.
g) Einbetten in Celloidin, Schneiden.
h) Behandlung der Schnitte mit 10 proz. Salzsäurelösung durch 20 Minuten.
i) Auswaschen der Schnitte in 70 proz. Alkohol.
k) Färben mit Hämalaun-Eosin, Alaunkarmin usw.
l) Ganz kurzes Differenzieren in 95 proz. Alkohol.
m) Aufhellen in Nelkenöl.
n) Entfernung des überschüssigen Nelkenöls durch Xylol.
o) Einschließen in Kanadabalsam.

Die Behandlung mit Schwefelwasserstoff wird am besten in einem Glasgefäß mit eingeriebenem Glasstöpsel vorgenommen, welch letzterer immer eingefettet und festgebunden werden muß. Die hierbei verwendete Schwefelwasserstofflösung muß neutral reagieren, frisch zubereitet sein und jeden Tag erneuert werden. Charakteristisch ist, daß die dieser Behandlung unterzogenen Hautstückchen einen schmutziggrauweißen bis schmutziggraugelben Farbenton erhalten, der von hierbei gebildetem Schwefeleisen herrührt.

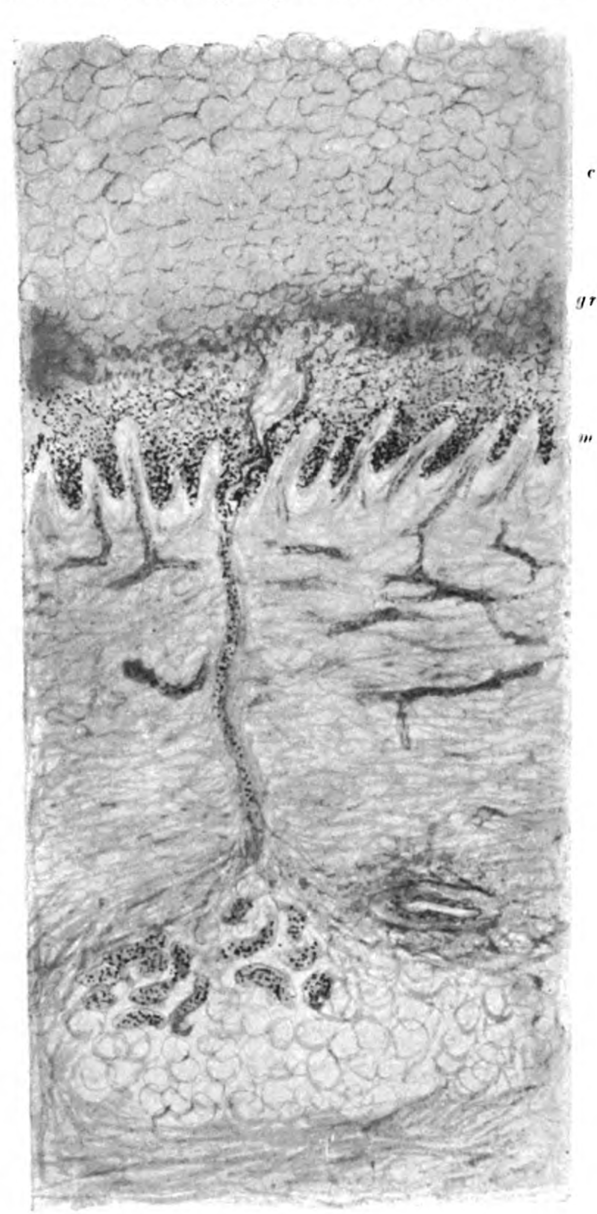
Bei der Härtung im steigenden Alkohol ist es vorteilhaft, dem Alkohol etwas Äther beizumengen, um die Lösung des etwa gebildeten Schwefels zu erleichtern.

Bei der Behandlung der Schnitte mit 10 proz. Salzsäurelösung tritt eine zarte, aber doch deutliche gelbliche Färbung hervor, herrührend davon, daß einerseits das gebildete Arsentrisulfid deutlicher zutage tritt, während andererseits etwa entstandenes Schwefeleisen durch die Salzsäure gelöst wurde. Hierbei hat es sich aber als zweckmäßig erwiesen, an Stelle der wäßrigen Salzsäurelösung eine alkoholische Salzsäurelösung in Anwendung zu bringen, weil, wie es sich zeigte, das mikroskopische Bild um so deutlicher hervortritt, je weniger wäßrige Lösungen bei der Behandlung der Schnitte verwendet wurden; aus dem gleichen Grunde wurde auch das Auswaschen der Schnitte nicht wie bei Justus in mehrfach gewechseltem Wasser, sondern in mehrfach gewechseltem 70 proz. Alkohol vorgenommen. Die Verwendung des Alkohols trägt auch, wie Carlson hervorhebt, zum deutlicheren Hervortreten des ausgefällten Arsentrisulfides bei, insbesondere dort, wo es sich um den Nachweis minimalster Spuren handelt.

Die einer derartigen Präparationsmethode unterzogenen Schnitte wiesen nun bei der Färbung mit Hämalaun-Eosin folgenden Befund auf. Bei der schwachen Vergrößerung (Zeißokular 4, Objekt A) zeigte das Präparat einen auffallend blaßblauvioletten Farbenton mit einem nur leichten Stich ins Rötlichviolette, wohl herrührend davon, daß beim kurzen Differenzieren mit 95 proz. Alkohol das Eosin stärker entfärbt wurde, als das Hämalaun. Um so deutlicher heben sich das intensiv gelbbraun gefärbte Stratum spinosum sowie die ebenfalls einen ganz ausgesprochen bräunlichvioletten Farbenton aufweisenden Schweißdrüsentubuli von der Umgebung ab. Bei der starken Vergrößerung (Zeißokular 4, Objekt D) erscheint das Stratum corneum als eine deutlich blauviolett tingierte Zone, deren aneinandergepaßte polygonale Zellen etwas gequollen sind und eine ziemlich deutlich erkennbare Zellmembran aufweisen. In den einzelnen Zellgruppen des Stratum corneum ist ein ziemlich scharf hervortretender feinkörniger braun-



gelber Niederschlag sichtbar, welcher vielfach der Zeichnung der Zellgrenzen folgt und vorwiegend extrazellulär gelagert ist. Das Stratum lucidum ist nicht erkennbar, daß Stratum granulosum gibt sich nur in einer intensiv violetten Färbung kund, die wahrscheinlich den Keratohyalinkörnchen entsprechen dürfte, welche letztere aber nur verschwommen angedeutet sind; auch die Zellgrenzen erscheinen unscharf, vermutlich infolge Einwirkung der Reagenzien. Das Stratum filamentosum zeigt eine ausgesprochen hellbraungelbe Farbe, die namentlich in der Höhe über den Papillenspitzen außerordentlich deutlich hervortritt, nach abwärts dagegen, besonders aber in den interpapillären Reteleisten, einem mehr rötlichvioletten Farbenton Platz macht, der auch im Bereiche des Stratum germinativum deutlich hervortritt. Der auffallend hellbraungelbe Farbenton des Stratum filamentosum beruht, wie man bei der Anwendung der homogenen Immersion (Zeiß-Ap. $^{1}/_{33}$) besonders deutlich erkennen kann, einerseits auf einer hellbraun-gelben Färbung des Zelleibes selbst, andererseits auf einer innerhalb des Stratum filamentosum besonders reichlichen Anhäufung von teils rundlichen, teils länglichen kleinsten Körnchen, die entweder in größeren Massen zwischen den Zellen



Abkürzungen: *c* = Stratum corneum, *gr* = Stratum granulosum, *m* = Rete Malpighii.

Abb. 1. Übersichtsbild über die Verteilung des Arsenniederschlages; die in natura braungelben Niederschläge erscheinen hier schwarz wiedergegeben.

gelagert sind oder den Zellen angelagert erscheinen und ebenso wie die erwähnte hellbraungelbe Färbung der Zellen selbst den ausgefällten, teils nur allerfeinsten, teils aber auch gröberen Flöckchen von Arsentrisulfid entsprechen dürften. Der mehr rötlichviolette Farbenton an der unteren Grenze der interpapillären Reteleisten dürfte noch stärker tingiblen, jedoch auch in ihren Zellkonturen nur undeutlich erkennbaren Elementen des Stratum germinativum entsprechen.

Innerhalb der Cutis sieht man deutlich, wie die sich vielfach durchkreuzenden Bindegewebsbündel stellenweise von einem durch die gelbbraunviolette Färbung seiner zentralen Anteile auffallenden Ausführungsgang einer Schweißdrüse unterbrochen werden. Die Tubuli der Schweißdrüsen sind anscheinend stark erweitert, die Zellen selbst sind ziemlich hoch, das Lumen jedoch erscheint fast vollständig erfüllt von reichlichen gelbbraunen, feinsten Körnchen, die auch im Lumen der Ausführungsgänge der Schweißdrüsen sichtbar sind und die eben erwähnte gelbbraunviolette Färbung der zentralen Partien bedingen. Bemerkenswert ist ferner, daß derartige feinste gelbbraune Partikelchen auch in den Nerven der Subcutis, aber auch in den Endorganen der Nervenverästelungen, den in den Coriumpapillen gelegenen Meißnerschen Tastkörperchen zu sehen sind (s. Abb. 2). Endlich sieht man auch noch im Innern der Gefäße des Papillarkörpers und des subpapillären Netzes derartige intensiv gelbbraun gefärbte feinste Körnchen, weshalb auch das Gefäßnetz namentlich des Papillarkörpers an den Präparaten sehr plastisch wie injiziert erscheint.

Gemeinsam ist diesen in der Epidermis wie in den Schweißdrüsen und deren Ausführungsgängen sowie in den Nerven- und Gefäßen anzutreffenden feinsten gelblichen Körnchen:

1. Die charakteristische gelbbraune Farbe.

2. Die Form; es handelt sich fast durchweg um kleinste, feinste, teils rundliche, teils längliche Körnchen, die nirgends zu größeren Klumpen zusammentreten.

3. Die vorwiegend extracelluälre Lagerung, denn wenn auch über die Möglichkeit einer intracellulären Lagerung bei der verwaschenen Zellstruktur nichts bestimmtes ausgesagt werden kann, so steht dennoch fest, daß die überwiegende Masse der Körnchen intercellulär gelagert ist.

Es zeigte sich also, daß bei einer Patientin, nach etwa $1^1/_2$jähriger interner Behandlung mit Solutio arsenicalis Fowleri Erscheinungen von Hyperkeratose an Handtellern und Fußsohlen aufgetreten waren, daß ferner im Epithel, in den Schweißdrüsen und auch in den Gefäßen dieser hyperkeratotischen Herde ein aus feinsten ausgesprochen gelblichbraun gefärbten, vorwiegend intercellulär gelagerten Körnchen zusammengesetzter Niederschlag nachgewiesen wurde. Daß es sich bei diesem Niederschlage um eine Arsenverbindung, um Arsentrisulfid



handelt, dafür spricht vor allem das gleichzeitige Auftreten von Arsen im Harne, welches noch ein Jahr nach der Unterbrechung der Arsenmedikation nachweisbar war, sowie die auf den chemischen Eigenschaften des Arsentrisulfids (Ausfällbarkeit durch Schwefelwasserstoff, Unlöslichkeit in Salzsäure, Alkohol) beruhende Präparationsmethode, die sich an eine in der qualitativ-chemischen Analyse in Gebrauch stehende Methode (C. F. Carlson) anlehnt. Die Frage, ob nicht der aufgetretene Niederschlag aus ausgefälltem Schwefel bestünde, könnte damit beantwortet werden, daß Alkohol, Äther, Celloidin und Xylol, die insgesamt bei der Präparation in Anwendung kommen, imstande sind, etwa entstandene kleine Mengen von Schwefel aufzulösen; es wurden aber außerdem versuchsweise Schnitte durch 24 Stunden in Chloroform belassen, ohne daß eine Veränderung an dem ausgefällten Niederschlag eintrat. Auch daß der Niederschlag aus Schwefeleisen oder einer andern durch Behandlung mit Schwefelwasserstoff ausfällbaren Verbindung eines Schwermetalles mit Schwefel bestünde, konnte ausgeschlossen werden, weil diese Verbindungen zum Teil anders gefärbte, meist aus viel gröberen, plumperen Partikelchen bestehende Niederschläge bilden, zum Teil bei Einwirkung von Salzsäure sich anders verhalten, wie das Schwefeleisen, das in verdünnter Salzsäurelösung gelöst wird. Es könnte ferner die Frage aufgeworfen werden, ob die beschriebenen feinsten Partikelchen nicht etwa Pigmentkörnchen seien, hatte ja schon Heuss in dem bei der Arsenmelanose auftretenden Pigment Arsen vermutet. Abgesehen davon, daß in den mit Hämalaun-



Abkürzungen: *gr* = Stratum granulosum, *m* = Rete Malpighii.

Abb. 2. Das gleiche Bild bei stärkerer Vergrößerung; die Niederschläge sind auch in einem Meißnerschen Tastkörperchen und dem zuführenden Nervenästchen, in den Kapillaren und subkapillaren Gefäßen sichtbar.

Eosin-Präparaten keinerlei Pigment sichtbar war, konnte weder durch die Färbung mit Lithionkarmin-Ferrocyankali hämatogenes, noch durch die Färbung mit polychromem Methylenblau nach Ehrmann oder mit polychromem Methylenblau-Tannin nach Unna melanotisches Pigment in den Schnitten nachgewiesen werden. Auch ist das bei der Arsenmelanose beschriebene Pigment ein durch gesteigerten Eiweißabbau in der Haut gebildetes und in Melanin umgewandeltes Eiweißzerfallprodukt (O. Gans), das in Form unregelmäßig gestalteter, selten rundlicher, meist mit eckigen oder ungleichmäßig geformten Zacken und Vorsprüngen versehenen Körnchenhaufen in den Lymphbahnen der Papillen und der Cutis liegt (O. Wyss). Endlich muß noch hervorgehoben werden, daß Schnitte von einem Keratoma hereditarium palmare et plantare, die als Kontrolle derselben Präparationsmethode unterzogen wurden, keinerlei Niederschlag im Bereich der Epidermis, der Schweißdrüsen und Gefäße aufwiesen. Es durfte also mit ziemlicher Wahrscheinlichkeit der nach Anwendung der oben beschriebenen Methode in der Epidermis und den Schweißdrüsen in größerer Menge, in den Gefäßen etwas spärlicher sichtbare, gelbbraune, feinkörnige, meist intercellulär gelagerte Niederschlag als Arsentrisulfid angesehen werden, der Nachweis des Arsens in den excidierten Hautstücken des Falles von Hyperkeratosis arsenicalis als erbracht gelten.

Nimmt man aber den Arsennachweis als tatsächlich erbracht an, so ergeben sich aus der vergleichenden Gegenüberstellung der nach der geschilderten Präparationsmethode behandelten Schnitte mit jenen, die in Paraffin eingebettet und mit Hämalaun-Eosin gefärbt wurden, einige für die Pathogenese der Arsenkeratose nicht unwichtige Folgerungen. Die auch nur mäßige Vermehrung der fixen Bindegewebzellen des Coriums, die leichte Dilatation der Blutgefäße sowie die stellenweise vorhandenen perivaskulären Infiltrate sind der Ausdruck eines wenn auch geringgradigen, so doch immerhin deutlich zutage tretenden Entzündungsprozesses in der Haut, und Gefäßalterationen, die teils als einfache Hyperämie, teils als geringgradige Entzündungserscheinung klinisch sich bemerkbar machen, sind namentlich als Vorstadium einer Arsenhyperkeratose ziemlich häufig anzutreffen (Ehrmann, Waelsch), ein hyperaemischer Saum, wie er oft in der Umgebung einer hyperkeratotischen Fläche sichtbar ist, deutet darauf hin. Daß derartige Gefäßalterationen in der Vola und Planta auftreten, erklärt Ehrmann damit, daß „dort wo die Zirkulation größeren Schwierigkeiten begegnet, wie in den Extremitätenenden, die Gefäßwände leichter einer Alteration unterliegen“. Die Hyperämie aber, ob sie nun als einfache Hyperämie oder als Teilerscheinung einer leichten Entzündung auftritt, führt wiederum zu einer gesteigerten Sekretion der Schweißdrüsen, wie



denn auch die Mehrzahl der Autoren eine die Hyperkeratosis begleitende Hyperidrosis beschreiben (Hutchinson, Pringle, Rille, Waelsch, Geyer, Bosellini, Ullmann, MacKee). Dementsprechend zeigen auch die der geschilderten Präparationsmethode unterzogenen Schnitte geringere Mengen von Arsentrisulfid in den Gefäßen, reichlichere Massen des gelbbraunen feinkörnigen Niederschlages dagegen insbesondere in den Schweißdrüsenknäueln und in den Ausführungsgängen der Schweißdrüsen. Auffallend ist auch die Ablagerung dieses Niederschlages im Stratum granulosum und spinosum sowie in den Knäueln der Schweißdrüsen, an Stellen also, welche, wie die nach der gebräuchlichen Methode eingebetteten und gefärbten Schnitte zeigten, degenerative Prozesse aufwiesen, und zwar das Stratum granulosum und spinosum in ziemlich deutlich erkennbarem Ausmaße. Es wäre also immerhin nicht undenkbar, daß zwischen Degeneration und Arsenablagerung ein Zusammenhang bestünde. Berücksichtigt man nun weiterhin, daß die größte Menge des Arsentrisulfids in den Knäueln und Ausführungsgängen der Schweißdrüsen einerseits, in der Epidermis andererseits abgelagert erscheint, daß fernerhin die Wandlungen des als Schweißpore bezeichneten Teiles des Ausführungsganges der Schweißdrüsen nicht durch ein eigenes Drüsenepithel, sondern durch die Epidermiszellen selbst gebildet werden, so ergibt sich da mühelos eine Stütze für die Annahme jener Autoren, die wie Wilson, Pringle u. a., die die warzigen Exkreszenzen der Arsenkeratose direkt um die Öffnungen der Schweißdrüsenausführungsgänge gelagert beschreiben, die hyperkeratotischen Vorgänge also von den Schweißdrüsenmündungen ihren Ausgang nehmen lassen.

Zusammenfassung.

1. Bei einer Patientin, die nach eineinhalbjährigem internen Gebrauch von Solutio arsenicalis Fowleri Erscheinungen von Hyperkeratosis arsenicalis palmaris et plantaris darbot, konnte in einer exzidierten hyperkeratotischen Hautpartie eine Schwefelarsenverbindung, Arsentrisulfid, mittels einer auf den chemischen Eigenschaften dieser Verbindung beruhenden Präparationsmethode in Form eines reichlichen, intensiv gelbbraun gefärbten Niederschlags nachgewiesen werden.

2. Die Wahrscheinlichkeit, daß es sich bei diesem Niederschlag um ausgefälltes Arsentrisulfid handelte, war umso größer, als einerseits zu gleicher Zeit die Patientin Arsen im Harn ausschied, andererseits Schnitte eines auf anderer Ätiologie beruhenden hyperkeratotischen Prozesses, die als Kontrolle der genannten Präparationsmethode unterzogen worden waren, ein negatives Resultat ergeben.

3. Das Arsentrisulfid befindet sich besonders reichlich im Rete Malpighi, in den Schweißdrüsen und deren Ausführungsgängen, sowie



in den Nerven, weniger reichlich im Stratum corneum und den Gefäßen des Papillarkörpers und des subpapillären Netzes.

4. Diese Verteilung des Arsentrisulfids stützt die Annahme jener Autoren, welche die Hyperidrosis als notwendige Begleiterscheinung der Arsenkeratose, die Keratosen zumeist um die Öffnungen der Schweißdrüsen gelagert beschreiben und die hyperkeratotischen Vorgänge von den Schweißdrüsenmündungen ihren Ausgang nehmen lassen.

Literatur.

Barthelemy, P., zit. nach Rasch. — Binz, zit. nach Justus. — Bischof, zit. nach Gmelin-Kraut, Handbuch der anorg. Chemie 1914, Bd. **3**, Abt. 2, S. 473. — Blaschko, Diese Zeitschr. **117**, 857. — Boeck, Monatshefte f. prakt. Dermatol. 1893, S. 184. — Bosellini, Diese Zeitschr. **109**, 31. — Boutigny, zit. nach Gmelin-Kraut, Handb. d. anorg. Chemie 1914, Bd. **3**, Abt. 2, S. 473. — Brault, zit. nach Stahl. — Burnier, Diese Zeitschr. **117**, 212. — Carlson, C. F., Zeitschr. f. physiol. Chemie **68**, 243ff. — Davis, zit. nach Stahl. — Dubreuilh, Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1910, S. 65. — Ehrmann, in Mraceks Handb. d. Hautkrankh. 1905, S. 653ff. — Ehrmann, Ebendort S. 756ff. — Finger, Berl. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 18. — Fordyce, Diese Zeitschr. **122**, 264. — Fox, Brit. Journ. of dermatol. 1893, S. 51. — Gaucher et Barbe, Ann. de dermatol et de syphiligr. 1894, 669. — Gans, Zieglers Beiträge z. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **60**, 22. — Geyer, Diese Zeitschr. **43**, 221. — Grön, Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 18. — Hamburger, Diese Zeitschr. **57**, 288. — Handford, Brit. med. journ. 1887, S. 883. — Hardaway, Brit. journal of dermatol. 1893, S. 304. — Hartzell, zit. nach Stahl. — Heller, Berl. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 46. — Henoch und Romberg, zit nach Heuss. — Heuss, Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 1894, Nr. 94. — Hutchinson, Verzeichnis der Arbeiten n. Stahl. — J. Hutchinson, Diese Zeitschr. **112**, S. 310. — Ijiri, zit. nach Rosenthal. — Justus, Dermatol. Zeitschr. **12**, 277ff. — Kaposi, Diese Zeitschr. **26**, 276. — Kono, zit. nach Rosenthal. — Kyrle, Med. Klinik. 1914, Nr. 9. — Lang, Wien. klin. Wochenschr. 1898 S. 211. — Mac Kee, Diese Zeitschr. **122**, 264. — Mackenzie, Brit. journal of dermatol. 1896, S. 137. — Marcus, Diese Zeitschr. **109**, 234. — Mathieu, Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1894, S. 530. — Mibelli, Diese Zeitschr. **56**, 290. — Moreira, Brit. journal of dermatol. 1895, S. 378. — Nielsen, Monatsh. f. prakt. Dermatol. 1897, S. 137. — Nielsen, Dermatol. Zeitschr. **12**, 271. — Nutt, Beatie and Pye-Smith, Schmidts Jahrb. **319**, 510. — Oppenheim, Diese Zeitschr. **115**, 393. — Payne, Brit. journal of dermatol. 1895, S. 249. — Philip, Münch. med. Wochenschr. 1915, S. 1248. — Pringle, Brit. journal of dermatol. 1891, S. 390. — Ders., Brit. journal of dermatol. 1895, S. 52. — Rasch, Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1893, S. 150. — Rille, Wien. klin. Wochenschr. 1902, Nr. 17. — Rosenthal, Berl. klin. Wochenschr. 1917, S. 182. — Ruete, Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 45, S. 2352. — Schamberg, Schmidts Jahrb. **300**, 43. — Schramek, Diese Zeitschr. **118**, 1009. — Sederholm, Diese Zeitschr. **109**, 234. — Stahl, Dermatol. Wochenschr. 1916, S. 1020. — Trimble, Diese Zeitschr. **122**, 264. — Ullmann, Wien. klin. Wochenschr. 1898, S. 221. — Ders., Diese Zeitschr. **112**, 1005. — Ders., ibidem, **114**, 511. — Waelsch, Diese Zeitschr. **86**, 345. — Wile, U. J., Dermatol. Zeitschr. **19**, 744. — Wilson, zit. nach Stahl. — Wolf, Diese Zeitschr. **117**, 344. — Wyss, Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 1890, Nr. 15.



(Aus der Krankenstation des Städtischen Obdachs in Berlin [Leit. Arzt Prof. Dr. Felix Pinkus].)

Über die Neurorezidive der Syphilis mit besonderer Berücksichtigung der Salvarsanbehandlung.

Von

Dr. med. **Hildegard Brüning**,

Volontärärztin der Abteilung.

Lähmungen der Hirnnerven kommen in allen Stadien der Syphilis vor. Entsprechend der Einteilung der übrigen syphilitischen Erscheinungen in Früh- oder sekundäre, und Spät- oder tertiäre Formen, ist es auch bei den Hirnnervenlähmungen möglich, eine Einteilung in früh auftretende und spät auftretende Formen zu machen. Die Frühformen der Hirnnervenlähmungen sind als Folgen einer syphilitischen Meningitis anzusehen, die im allgemeinen durch Behandlung wieder völlig zum Rückgang zu bringen ist. Sie sind isolierte syphilitische Erscheinungen, genau so wie Exantheme und Schleimhauteruptionen. Die Spätformen sind zum überwiegenden Teil keine isolierten syphilitischen Symptome, sondern Erscheinungen der Taboparalyse, und als solche Erscheinungen einer bleibenden Erkrankung, unwichtiger als die frühsyphilitischen Lähmungen, da sie nur Symptome eines umschriebenen, sicher progredienten Krankheitsbildes sind. In der hier folgenden Besprechung lassen wir diese Spätformen außer Betracht und beschäftigen uns mit den Früherscheinungen der Syphilis an den Hirnnerven, d. h. dem Auftreten der Hirnnervenlähmungen ungefähr im ersten oder in den ersten zwei Jahren nach der syphilitischen Infektion.

Diese Hirnnervenerkrankungen bilden die Neurorezidive, einen Symptomenkomplex, der obschon längst bekannt, erst im Jahre 1911 durch Ehrlich diesen Namen erhielt, als sein Krankheitsbild bei der Kritik der neu eingeführten Salvarsantherapie in den Vordergrund des Interesses rückte. Unter einem Neurorezidiv versteht man im allgemeinen eine syphilitische Erkrankung des Zentralnervensystems in der Frühperiode des sog. sekundären Stadiums, im engeren Sinne einen syphilitischen Prozeß im Bereich der Nervi cerebrales II—VIII, seltener der folgenden Nerven. Je nach dem Sitz der Erkrankungen resp. dem Charakter des betreffenden Nerven ist das klinische Bild verschieden, zumal noch durch Kombination einzelner Herde die mannigfaltigsten Erscheinungen möglich sind. — Teissier und Roux teilten diese in zwei Gruppen, welche sie als „Phénomènes de defizit“ (Ausfallserscheinungen) und „Phénomènes irritatifs“ (Reizerscheinungen) bezeichneten. Umfassender ist die Erscheinung Benarios in drei Gruppen: 1. Störungen der Sensibilität, 2. Störungen der Motilität, 3. Stö-



rungen der Intelligenz. Abgesehen von manchen Fällen mit plötzlichem Beginn, pflegt den Neurorezidiven ein Prodromalstadium vorauszugehen, welches sich in Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen von ziemlicher Intensität, Flimmern vor den Augen, Ohrensausen und Schwindelgefühl äußert. Die einzelnen Herdsymptome sind in der Reihenfolge der Nerven folgende: am Opticus Neuritis optica, Neuroretinitis, Stauungspapille, Amaurose; am Oculomotorius, Trochlearis, Abducens: isolierte oder kombinierte Augenmuskellähmungen, Strabismus, Doppeltsehen; am Trigenimus sehr schmerzhafte Neuralgien; am Facialis teilweise oder völlige Parese; am Acusticus teils Vestibularis, teils Kochlearisaffektion, oder beides gleichzeitig, Schwindel, Ohrensausen, Schwerhörigkeit, Ertaubung. Die Häufigkeit des Befallenseins der einzelnen Nerven wird bei den meisten Autoren ziemlich gleichmäßig angenommen, nach Benario steht damit an erster Stelle der Acusticus, Opticus, und im weiten Abstand Oculomotorius Facialis, Abducens, Trochlearis, Trigeminus. Auch bei dem mir zur Verfügung stehenden Material überwiegen Acusticus und dann Opticus mit ihren Erkrankungsfällen bei weitem die übrigen Hirnnerven.

Pathologisch-anatomisch stellen die Neurorezidive Mischformen der Meningoencephalitis syphilitica und der Arteriitis, resp. Endarteriitis syphilitica dar. Der Sitz der Erkrankung ist in seltenen Fällen die Konvexität. Wenigstens führt diese Lokalisation nicht zu Herderkrankungen und äußert sich allein in Kopfschmerzen, die freilich durch Stärke und Intensität von großer Bedeutung sein können. Wichtigere Symptome macht die Erkrankung der Basis, und zwar wie schon Virchow betont hat, bilden die Gegend des Chiasma opticum und der interpedunculäre Raum die Prädilektionsstellen für die frühsyphilitischen Basiserkrankungen. Makroskopisch imponieren diese Prozesse als trübe, sulzige Schwellung der Meningen, Verdickung und weißliche Verfärbung der Gefäße; Knötchenbildung im Verlauf der Gefäße, Anschwellung, oder in vorgeschrittenen Fällen Atrophie der an der Basis austretenden Nerven, Vermehrung des Liquor cerebrospinalis. Diese Befunde erstmalig erhoben zu haben und sie gegenüber den nichtsyphilitischen Erkrankungen abgegrenzt, ist das große Verdienst Oppenheims und Fourniers.

Mikroskopisch sind diese meningo-encephalitisch-arteriitischen Herde massenhafte Ansammlungen von Lymphocyten und Plasmazellen, Leukocyten finden sich hier selten oder gar nicht. Diese Lymphocyten finden sich ebenfalls in den Knötchen, welche, die Gefäße begleitend, in die Pia eingebettet sind, außerdem in den Gefäßen selbst, wo sie, von der Adventitia aus eindringend, Media und Intima durchsetzen, und, bis in die Lumina gelangend, die hochgradigsten Gefäßveränderungen hervorrufen. Ebenso ist das Gewebe der Nerven selbst von dieser diffusen Lymphocyteninfiltration ergriffen und verändert. Die Urheber dieser entzündlichen Vorgänge sind die Spirochäten, die Strassmann sowohl im Perineurium der Hirnnerven als auch in den Lymphspalten der Gefäßwände und in den Knötchen der Pia gefunden hat, nach ihm noch Beitzke und andere Autoren.

Ohne die Hilfsmittel der modernen Diagnostik: Lumbalpunktion, Wassermann-Reaktion, Dunkelfeld, war den alten Forschern das Krankheitsbild der Neurorezidive als syphilitische Erkrankung keineswegs ungewöhnlich oder unbekannt. Während noch Astley Cooper (Oeuvres chirurgicales, Bruxelles 1835) und Hunter (Traité de la maladie vénérienne — Behandlung der Syphilis — Paris 1859) die Syphilis des Gehirns in der Frühperiode für selten ansprechen, und Lasègue (Arch. génér. de méd. 1861) sogar für außerordentlich selten erklärt hatte, erschienen in den Jahren 1859—62 infolge eines Preisausschreibens der französischen Akademie der Medizin drei große Monographien von Lagneau, Gros und Lanceraux und Zambaco mit einer Fülle von kasuistischen Bei-



trägen über die syphilitischen Erkrankungen des Zentralnervensystems. Lagneau allein hatte in seinen „Maladies syphilitiques du système nerveux" (Syphilitische Erkrankungen des Nervensystems) 234 Observations gesammelt, teils aus der Literatur vom Jahre 1550 beginnend, teils aus eigenen Beobachtungen. In seinem pathologisch-anatomischen Abschnitt sowohl als auch in seiner Symptomatologie widmete er sein besonderes Interesse den Erkrankungen des Opticus und Oculomotorius, und abgesehen von vielen Beiträgen spätsyphilitischer Affektionen brachte er eine große Kasuistik typischer früher Neurorezidive. Ich beschränke mich darauf, folgende Beispiele zu erwähnen: Kopfschmerzen (Obs. 1 Annales Lusitanes, Florenz 1550), Krämpfe (Obs. 2 Leonard Botal, Luis venerae curandae ratio 1563, Paris) Doppeltsehen (Obs. 18, Alhardus Hermanus Commenius obs. 125, Frankfurt und Leipzig 1684) Erblindung (Obs. 29 Henri Borhaeve, Paris 1748), Paresen im Facialis- und Oculomotoriusgebiet (Obs. 69 Houchet, Paralysie de cause vénérienne — Lähmung auf syphilitischer Basis — Paris 1819). Die zweite große Arbeit von Gros und Lancereaux enthielt 270 noch nicht veröffentlichte Fälle von Erkrankungen des Zentralnervensystems mit besonderer Betonung des Frühstadiums, z. B. Obs. 68 Facialisparese, unbehandelt, 3 Monate post infectionem, Obs. 69 Facialisparese und Trigeminusneuralgie, 6 Wochen post infectionem, Obs. 109 Doppeltsehen und Strabismus 12 Monate nach der Infektion u. a. m. Im ganzen wird jedoch in diesem Werk die Häufigkeit der Opticus- und Oculomotoriusaffektionen hervorgehoben, der Facialis wenig und Acusticus kaum erwähnt. Mit diesen beiden letzteren beschäftigte sich um so mehr die dritte große Arbeit von Zambaco, der für die nervösen Störungen im Frühstadium der Lues die Bezeichnung „Neuropathie diathésique" prägte, worunter er speziell die Cochlearis- und Vestibularisaffektionen, und zwar die Ohrgeräusche und die bis zur Taubheit gesteigerten Hörstörungen versteht. Einige Jahre später 1879, erschien Fournier „La syphilis du cerveau" (Hirnsyphilis), der die Syphilis des Gehirns im Frühstadium, besonders im ersten Jahr nicht für so häufig ansah, doch im zweiten Jahr schon für weniger selten hielt. Sein Hauptstudium galt den Paresen im Oculomotoriusgebiet, worüber er zahlreiche Beobachtungen aus dem 5., 6. und 7. Monat nach der Infektion brachte. Vorzugsweise der Pathologie des Zentralnervensystems brachte er sein Interesse entgegen, die auch gleichzeitig in Deutschland begründet und ausgebaut wurde, und zwar durch Virchow und seine Schüler, von denen Oppenheim schon an anderer Stelle hervorgehoben wurde. Während Knorre 1849 noch keine Sektionsbefunde für seine Neurorezidive zur Verfügung hatte und sie sich noch als kleine Exsudate an den Nerven und Meningen vorstellte, wie die Papeln an der Haut und den Schleimhäuten in dem gleichen Stadium, brachten die letzten 20 Jahre des vorigen Jahrhunderts, wenn auch ohne den Nachweis des Erregers der Syphilis, erschöpfende Aufschlüsse über die pathologischen Vorgänge im Zentralnervensystem. Besonders hervorgehoben zu werden gebühren noch die Arbeiten Heubners über die Endarteriitis syphilitica und Nonnes über die Pathologie des Liquor cerebrospinalis. Außerdem brachten die großen Statistiken Naunyns in Deutschland und Mauriacs in Frankreich noch einmal eine große Anzahl von Neurorezidiven. Mauriac beschrieb unter 13 Fällen von Hirnlues eigener Beobachtung 9 Fälle innerhalb der ersten 5 Monate post infectionem und außerdem noch 168 syphilitische Hirnerkrankungen innerhalb des ersten Jahres der Krankheit. Naunyns Statistik, die ein noch erheblich größeres Material umfaßt, enthält allein über 80 Neurorezidive aus den ersten Monaten. In einer kleinen Publikation von Lang aus dem Jahre 1881 erhielten die Neurorezidive schon einmal einen Namen. Er bezeichnete sie als „Meningealirritationen", beschrieb alle Symptome sehr ausführlich und lenkte die Aufmerksamkeit auf die Erkrankungen des Opticus an der Hand gründ-



licher Studien über Augenhintergrundsveränderungen. Es würde zu weit führen, die vielen kasuistischen Beiträge über die Hirnsyphilis im Frühstadium einzeln aufzuzählen, es sollen hier nur noch die Arbeiten Riehls erwähnt werden, dann Becker, der bei 200 Luetikern der Frühperiode 6% mit Neuritis optica zählte, Frey, der ähnliche Resultate bei Erkrankungen des Acusticus hatte und Mayer, der 64 Fälle von Acusticusaffektionen veröffentlichte. Aus diesen Literaturangaben ist nicht annähernd der Umfang der Publikationen über die frühsyphilitischen Cerebrospinalerkrankungen zu ersehen.

Zumal noch Forscher wie Nonne, Lesser, Pinkus und Jadassohn in den Lehrbüchern besonders auf das häufige Vorkommen der verschiedenen Hirnnervenläsionen in der Frühperiode hingewiesen hatten, hätte man die Kenntnis dieser Krankheitsbilder als weiter verbreitet voraussetzen können. Trotzdem ereignete es sich, daß die Neurorezidive im Jahre 1910/11 fast als eine neuartige Erscheinung angesehen wurde. Es hieß, daß die bisher seltenen Erkrankungen der Hirnnerven unter der Wirkung der Salvarsanbehandlung sich in ungeahnter Weise vermehrt hätten. Sie wurden mit der Salvarsanwirkung in ätiologischen Zusammenhang gebracht, ja, es wurde ihr syphilitischer Ursprung sogar angezweifelt und sie als Salvarsanintoxikation bezeichnet. Nach anfänglich ausschließlich glänzenden Berichten begann die Publikation von unangenehmen Nebenerscheinungen der Salvarsanbehandlung. Diese wurden im Anfang von den meisten als Salvarsanvergiftung angesprochen, so auch die nun erst allgemeiner beachteten frühen Erkrankungen der Hirnnerven, von denen allerdings ein Teil der veränderten Behandlung zugeschrieben werden muß. Es fehlte infolgedessen nicht an Gegnern des neuen Mittels. Als extremste Gegner traten Finger, Henser, Buschke und Gaucher auf. Finger hatte allein bei 500 mit Salvarsan behandelten Fällen 44 Neurorezidive beobachtet, eine Zahl, die an keiner anderen Stelle im entferntesten erreicht werden konnte, so hatte z. B. Wechselmann bei 2800 Fällen 10 Neurorezidive und kurz darauf Neisser bei 200 Salvarsaninjektionen nur 2. Finger und seine Anhänger behaupteten, daß das Salvarsan eine Arsenintoxikation hervorrufe, und, wie Buschke sagt, eine neurotrope Wirkung entfalte, was sie durch die Nebenwirkung anderer Arsenpräparate, wie Atoxyl und Arsacetin, zu beweisen suchten, die ebenfalls Seh- und Hörstörungen verursachen könnten. Für das auffällig gehäufte Vorkommen von Neurorezidiven in der Fingerschen Klinik hat sich zwar keine Erklärung finden lassen, doch wurde die Hinfälligkeit der Behauptung erwiesen, daß eine Arsenvergiftung vorliegen könnte, 1. durch die Tierversuche Igersheimers, 2. durch die Tatsache, daß man bei nichtsyphilitischen mit Salvarsan behandelten Patienten keine Neurorezidive beobachten konnte und 3. daß man sie nach ihrem Auftreten bei Salvarsanbehandlung durch fortgesetzte spezifisch antisyphilitische Behandlung, evtl. mit Hg und Salvarsan heilen kann. Eine zweite Anschauung, die von Neisser, Mucha und besonders von Wechselmann vertreten wurde, besagte, daß man annehmen könnte, durch das Salvarsan würde im Zentralnervensystem ein Locus minoris resistantiae geschaffen, der dann der Lues als Angriffspunkt diente. Diese Ansicht konnte schon insofern nicht zu Recht bestehen, als die nervenschädigende Wirkung des Salvarsans, wie experimentell bewiesen wurde, tatsächlich abgelehnt werden muß. Außerdem genügte die Erklärung nur für die wenigsten Fälle. Schließlich ergriff Ehrlich selbst das Wort zu einer Erklärung, die sämtliche Erscheinungen deutete. Das schnelle Auftreten der Hirnsymptome nach der Salvarsaninjektion faßte er als Herxheimersche Reaktion auf und erklärte sie als Schwellung infolge von Kompression der Nerven, besonders in engen Knochenkanälen. Bei ungenügender Behandlung, resp. zu geringer Dosierung entgehen nach seiner Anschauung einzelne, schlecht zugängliche Herde von Spirochäten der Abtötung,



so daß sich, wenn sie weiter auskeimen, ein Neurorezidiv einstellt. Infolgedessen könnte man durch geeignete Dosierung das Auftreten der Neurorezidive vermeiden oder wenigstens einschränken. Ehrlichs Mitarbeiter, Benario, veröffentlichte dann das Material, das zu diesen Schlüssen geführt hatte und brachte eine Übersicht von 210 Neurorezidiven bei Salvarsan und 122 bei Hg-Therapie in dem gleichen Zeitraum. Außerdem widerlegte er die Behauptung von der neurotoxischen Wirkung des Salvarsans und bewies auf Grund eingehender Studien die syphilitische Herkunft der Neurorezidive. Die folgenden Jahre brachten eine Hochflut von Literatur über Salvarsannebenwirkungen und der über die Neurorezidive schwebenden Streitfragen. Ich erwähne nur die wichtigsten Arbeiten einiger Forscher, die sich in ihren abschließenden Urteilen der Ehrlichschen Anschauung anschlossen. Nonne betonte noch einmal, daß man die Arsenintoxikation völlig ablehnen müßte, daß besonders Salvarsan dem intakten Opticus nicht schadet, daß die Neurorezidive nur scheinbar häufiger seien durch die vermehrte Aufmerksamkeit, die man den Opticus-, Acusticus- und Labyrinthaffektionen zuteil werden lasse, daß zwar das Salvarsan imstande sei, latente Spirochätenherde zu mobilisieren, daß man aber besonders durch die Untersuchungen des Liquor cerebrospinalis rechtzeitig vor drohenden Neurorezidiven gewarnt werden könnte. Gennerich ging auf Grund eingehender Liquorstudien weiter, indem er ausführte: bei frischer Syphilis ist die meningeale Infektion allgemein. Für ihre Entwickelung ist von ausschlaggebender Bedeutung der Zeitpunkt, wo die Syphilis durch die Salvarsantherapie eine derartige Einengung ihrer Allgemeinausbreitung erfährt, daß latente Herde durch zu geringe Dosen eine vermehrte Entwicklungstendenz erhalten. Während Gennerich vor zu kleinen Dosen warnte, ging Pinkus anders vor und empfahl, abgesehen von größeren Dosen, auch vorbeugend weiter zu behandeln, indem er ausführte: Das Salvarsan kann in einem Hirnnerven einen nahe der Reaktionsschwelle liegenden Herd aufstochern was entweder zur Herxheimerschen Reaktion führen kann, oder auch ohne klinische Anzeichen geschehen kann. Die Heilwirkung des Salvarsans kann unter Umständen nicht groß genug sein, um eine ausreichende Abheilung der durch die Syphilis gesetzten und durch das Salvarsan verstärkten Schädigung zu bewirken, so daß sich ein Neurorezidiv entwickeln kann, wenn man erst zur Weiterbehandlung neue Symptome abwartet.

Die vorliegende Übersicht über die Literatur der letzten 60 Jahre zeigt, daß die Neurorezidive eine syphilitische Erkrankung sind, die früher ungleich häufiger zur Beobachtung kamen als jetzt. Ihr zu Beginn der Salversanära gehäuftes Auftreten konnte die Behauptung, daß sie eine Arsenintoxikation darstellten, in keiner Weise bestätigen, es stellte sich, abgesehen von dem einwandfreien Beweis, daß sie syphilitischen Ursprungs seien, heraus, daß sie ihr Entstehen bei Salvarsan-Anwendung nur der ungenügend bekannten Dosierung verdankten, so daß sie in der Folgezeit mit Zunahme unserer Kenntnis von dem Anwendungsoptimum des Mittels ein selteneres Krankheitsbild geworden sind.

Eigene Beobachtungen.

In dem mir zur Verfügung stehenden Material handelt es sich um 32 Fälle. Davon sind 6 Neurorezidive vor jeglicher Behandlung aufgetreten, 26 bei spezifisch antisyphilitischer Therapie, und zwar 11 Fälle



im Verlauf der Hg-Behandlung und 15 während der Behandlung mit Salvarsan und Neosalvarsan, zum Teil bei Salvarsankuren, die mit Hg kombiniert waren. In dem Betroffensein der einzelnen Nerven zeigt sich in keiner der drei Kategorien eine abweichende Bevorzugung. Es steht überall der Acusticus an erster Stelle, worauf der Opticus den zweiten Platz einnimmt, und die übrigen Hirnnerven in größerem Abstand folgen.

Keine Symptome sind im Beginn der Syphilis häufiger, als Anzeichen nervöser Reizung. Diese sind im allgemeinen diffuser Natur, Schmerzen in den Gliedern, am Brustkorb, vorzugsweise Kopfschmerzen. So gut wie nie treten im Anfangsstadium der Syphilis Herdsymptome auf, welche bei der durch die sensiblen Reizerscheinungen angedeuteten Meningitis dann zustande kommen werden, wenn die Meningitis ihren diffusen und wenig intensiven Charakter ändert und aus ihr ein mehr fleckförmiger, aber an diesem Flecken um so intensiverer Prozeß wird. Man kann sich diesen Fortschritt der Erkrankung leicht in derselben Weise vorstellen, wie wir den Ablauf der Erkrankung an der Haut sehen. Als erstes Exanthem erscheint bei regelmäßigem Verlauf eine mehr oder weniger diffuse Roseolaerkrankung, deren Herdform gering und flach ist. Ihr folgt bei ausreichend langem Bestand ein herdförmiger Ausbruch in Gestalt derb infiltrierter Papeln.

Um eine klare Deutung der Hirnnervenerkrankungen im Frühstadium der Syphilis zu erhalten, ist es notwendig, die Fälle eigener Beobachtung in zwei Hauptkategorien einzuteilen:

a) unbehandelte Fälle,

b) behandelte Fälle.

a) Fälle, die ihre Hirnnervenerkrankung zeigten, ehe irgendeine Behandlungsmaßnahme die Lues betroffen hat.

Aus diesen Fällen ergibt sich über jeden Widerspruch erhaben der Beweis, daß diese Erkrankung eine Folgeerscheinung des syphilitischen Prozesses ist.

Fall 1. F. Sch., 18 Jahre. Infektion unbekannt. Am 18. V. 1918 wegen Gonorrhöe aufgenommen. Seit Dezember 1917 dauernde Kopfschmerzen. Zwei Tage vor Weihnachten heftige Zahnschmerzen, Ohrensausen, konnte nicht schlafen, taumelte beim Gehen. Darauf Ertaubung auf dem r. Ohr. Lähmung der r. Gesichtshälfte. Pat. macht eine Schmierkur und erhielt 10 Salvarsaninjektionen außerhalb des Krankenhauses. Bei ihrer Aufnahme am 18. V. 1918 Befund am Nervensystem: Pupillen r = l. Lichtreaktion +. Patellarsehnenreflex +, Romberg +. R. Facialisparese, r. Ohr taub, Augenhintergrund und Bewegungen normal. Wassermann + + + +. 1920 besteht die VII. und VIII. Parese noch.

Es handelt sich also in diesem Fall um eine vor aller Behandlung aufgetretene Erkrankung des Facialis und des Acusticus. Letzterer zeigte anfangs Vestibularisstörungen (Schwindel), die bald zurückgingen und weiterhin dauernde Schädigung des Kochlearis. Während



der Beobachtung traten Reizerscheinungen im Gebiet des Opticus hervor, so daß wir es also in diesem Falle mit einer multiplen Reizung der Hirnnervenwurzeln zu tun haben. Eine Eigentümlichkeit, welche gerade für die Salvarsanneurorezidive als charakteristisch vielfach hervorgehoben ist, und die hier ohne alle therapeutische Einwirkung rein auf der Basis der Syphilis aufgetreten ist.

Fall 2. H. 1909 Affektion am Penis, Natur unbekannt, da nicht ärztlich behandelt. Ob die Lues hier begonnen hat, läßt sich nicht feststellen. Den sogleich folgenden Befund des Jahres 1913 halte ich für jünger, als einer Affektion von 1909 entspricht. 31. VII. 1913 Placques im Mund, Papeln am Anus, Wassermann +, hört l. schon längere Zeit schlecht, am Ohr otoskopisch nichts festzustellen. 1915 gefallen.

Fall 3. Sch., 223/03. 14. VIII. 1903 Augenmuskellähmung, von Augenarzt überwiesen. Luetische Infektion unbekannt, verkehrt seit 3 Jahren mit einem Mann, der vor vier Jahren Syphilis mit Haarausfall gehabt hat. Leukoderma colli.

Fall 4. I. C., 526/06. 19. XI. 06. Vor 4 Monaten Magenbeschwerden. Gleich danach Ausschlag, über dem ganzen Körper. Danach r. VII Paralyse, seit 6 Wochen Haarausfall, Kopf, Augenlider, Augenbrauen, Schnurrbart.

Fall 5. 555/17. 34 Jahre. Juni Hautausschlag, Scabies. 30. VI. Halsschmerzen. 2. VII. hört rechts schlecht. Ein konsultierter Ohrenarzt konstatiert Syphilis. 7. VII. Plaques im Munde, Papeln an der Kopfhaut, Roseola.

Diese Fälle beweisen die Tatsache, daß bei der unbehandelten Syphilis Hirnnervenerkrankungen auftreten können. Das einzige, was bei diesen Fällen nicht ausgesagt werden kann, ist, daß wir ohne Kenntnis einer vorausgegangenen Lueseruption nicht von Rezidiven an den Hirnnerven sprechen können, es sich vielmehr hier auch um ein Auftreten der Hirnnervenerkrankungen zugleich mit der ersten Eruption handeln könne. Dem Sprachgebrauch folgend bezeichnen wir diese Fälle aber ebenfalls als Neurorezidive, zumal die Wahrscheinlichkeit groß genug ist, daß die Lues bereits monatelang bestand, als sie zur Kenntnis gelangte.

b) Fälle, in denen das Neurorezidiv nach einer antisyphilitischen Kur auftrat.

Diese Fälle umfassen zweifellos nicht alle uns zur Kenntnis gelangten. Es sind aus früherer Zeit nur diejenigen genauer notiert worden, welche durch die Stärke ihrer Symptome sich dem Gedächtnis eingeprägt haben, während leichtere und namentlich die ausgeheilten Fälle sehr wohl der Vergessenheit anheimgefallen sein mögen. Seit dem Beginn der Salvarsanära stehen auch die leichteren Erkrankungen weit mehr im Vordergrund des Interesses. Während früher alle diese Erscheinungen in den Rahmen der syphilitischen nervösen Affektionen hineingebracht wurden, hat man, wie im ersten Teil dieser Arbeit ausgeführt wurde, jetzt vielmehr auf den zeitlichen und ursächlichen Zusammenhang dieser Neurorezidive mit der Therapie geachtet. Es ist deshalb von großer Bedeutung, daß gerade eine Anzahl von Fällen, die in dieser Entwicklungs-

zeit der Salvarsanbehandlung doch nur mit Quecksilber behandelt worden sind, solche Rückfälle aufgewiesen hatte. Man weiß, daß die Hg-Kur, auch diejenige stärkster Form: die Behandlung mit unlöslichen Hg-Salzen zwar sehr gründlich auf die Verhütung früher Hautrückfälle wirkt, daß aber das Nervensystem bei weitem nicht so stark durch diese Behandlung beeinflußt wurde. Eine Spritzkur mit 8—10 Kalomel- oder Hg-Thymolazetatspritzen zu 0,1 schützt vor Hautrezidiven so sicher, daß es zu den größten Ausnahmen gehört, im Verlauf der Kur oder während der ersten zwei Monate nach ihr wieder Hauterscheinungen auftreten zu sehen. Dagegen ist es gar kein seltenes Ereignis, kurz nach Beendigung einer solchen Kur die schwersten meningitischen oder Herdsymptome an den Hirnnerven aufflammen zu sehen. Eine Reihe solcher Fälle sind die folgenden:

Neurorezidive nach reiner Quecksilberbehandlung.

Fall 6. C. C. Infektion 1906. 9. IV. 1907 Papeln. Spritzkur und 2 Hg-Schmierkuren. 16. VI. 1907 seit 6 Wochen r. Ohr taub. Otoskopisch nihil. 3. Kur. 1907 Herbst Lähmung des rechten Beines, Schmierkur und Neosalvarsan. Alle Erscheinungen gehen zurück bis auf die Krankheit des r. Ohrs. 1918 bis auf das Ohr keinerlei syphilitische Erscheinungen.

Fall 7. L. Wenig behandelt mit Hg wegen sofortiger Beschwerden, Schmerzen, Stomatitis und Gleichgültigkeit des Pat. Nach ca. 2 Jahren linksseitige Facialisparese und Schwerhörigkeit links. Der Facialis erholt sich nach einigen Wochen unter elektrischer Behandlung und Jodkali. Das Ohr bleibt taub.

Fall 8. G. Pr. Infektion 10. VII. 1900. 5. X. 1900 makulopapulöses Exanthem. Hg-Spritzkur, die schlecht ertragen wird. 16. I. 1901 Plaques auf den Tonsillen. Hg-Pillen. 27. II. 1901 Papeln am Scrotum, Schmierkur. Nach 5 Tagen schwere Stomatitis. 7. V. 1901 Schwerhörigkeit, r. Trommelfell o. B. Stimmgabel nach r., linksseitige Sehstörung. Augenhintergrund verwaschen. Schmierkur wurde fortgesetzt, dann Hg-Formamidat, 5 Injektionen. 14. V. 1901 r. Facialisparese, die alle drei Äste betraf. Langsames Zurückgehen aller Störungen. Auch in diesem Falle handelt es sich, wie im Fall 1, um das Auftreten multipler Hirnnervenlähmungen, ohne daß Salvarsan in der Behandlung mitbeteiligt gewesen wäre.

Fall 9. L. 4. X. 1911. Makulopapulöses Exanthem. Hg-Spritzkur, Hg-Cyanat und Salicyl bis 30. XI. 1911. Wassermann —. 2. I. bis 20. II. 1912 Hg-Spritzkur, Salicyl und Thymolacetat. 25. III. 1912 seit 8 Tagen sehr heftige Kopfschmerzen, besonders im Hinterhaupt dauernd. R. Schwerhörigkeit. 28. III. 1912. Salvarsan 0,3, danach Kopfschmerzen, Ohrensausen, Taubheit, Thymolacetat und Kalomelspritzkur. 27. IV. 1912 Salvarsan 0,2. 19. V. 1912 Salvarsan 0,2, hört wieder gut. Weiterhin noch öfter Kopfschmerzen, am Ohr keine weiteren Erscheinungen, Hörfähigkeit intakt, blieb bis 1917 weiter in Beobachtung.

Fall 10. R. P. 28. VI. 1904 Sklerose am Penis, wurde ausgebrannt. Papulöses Exanthem. Schmierkur bis 6. IX. 1904 Hg-Cyanatinjektionen unregelmäßig. 4. X. 1904 Papulae alae nasi. Protojoduretpillen 1,2 auf 50 Pillen. Äußerlich Ungt. einer. 20. X. allmählich entstanden ringförmig angeordnete Knoten, zum Teil unter der Haut, fast rollend, dazwischen oberflächliche, besonders im Gesicht. 26. X. Papeln am Unterrand der Cornea des linken Auges. Hg-Thymolacetatinjektionen à 0,1 bis 0,14 nach 4 Injektionen die meisten Knoten verschwunden. Pat. kommt unregelmäßig. 19. XI. 1904 am Augenwinkel größere



Papeln. 26. XI. 1904 Schmerzen im rechten Ohr und in der Umgebung des Ohres im Kopf. Schmierkur. 28. XI. rechts leichte Facialisparese. Schwerhörigkeit besonders links. Bis Ende Dezember Verschlechterung, Erbrechen. Schmierkur. Langsamer Rückgang aller Erscheinungen.

Fall 11. 126/19. 1911 Exanthem. Hg-Pillen. Bald darauf linksseitige Facialisparese. 1917 Schwerhörigkeit l. Facialisparese besteht noch, Wassermann + + + +.

Fall 12. 66/19. 56 Jahre. Juni 1916 Sklerose. 30 Salicylinjektionen 0,64 täglich. 1916 Herbst und Winter Brechreiz, Kopfschmerzen, Schwerhörigkeit. Neuritis optica beiderseits. Wassermann + in Blut und Liquor. Schmierkur. Erscheinungen gehen zurück. Mai 1917 Befund: Linke Pupille kleiner als rechte, Lichtreaktion prompt. Schwerhörigkeit l.

Fall 13. 334/17. Februar 1917 Exanthem. 12 Hg-Spritzen. 9. VI. 1917 Schwerhörigkeit. Wassermann + + + +.

Fall 14. F. M. 71/03. 26 Jahre. 6. II. 1903 Roseola seit 14 Tagen, Plaques im Hals, Papeln am Anus, Sklerosenrest. 7. II. 1903 bis 12. III. eine Hg-Spritzkur mit Hg-Salicyl und Hg-Thymolacet. 6. IV. Halsschmerzen, Ohrensausen r., Stimmgabel nach l., Gehör r. vermindert, l. normal Schmierkur 24. IV. Stimmgabel gleichmäßig nach r. und l. 9. V. auch im linken Ohr Sausen. 11. V. Neue Roseola. 2. Kur. Die Ohrenerscheinungen dauern während des ganzen Jahres an. Nov. 1903 3. Hg-Spritzkur. 1911 Augenstörungen apoplektiforme Anfälle, Entwicklung einer chronischen Encephalitis in den nächsten Jahren, die auch durch ausgiebige Salvarsanbehandlung nur eine Zeitlang gebessert werden konnte.

Fall 15. 46/07. Mai 1902 Syphilis. 30 Sublimateinspritzungen, 4. VIII. 1902 plötzlich l. Taubheit, nach weiteren 14 Tagen Störungen im Auge. Otoskopisch und ophthalmoskopisch nichts zu finden. Danach mehrere Schmierkuren. 1905 Ohrensausen, Schwindel, Bewußtlosigkeit. 1907 immer noch Schwerhörigkeit. Die Schwindelerscheinungen sind auch 1917 noch nicht ganz geschwunden, aber keine Anzeichen von Tabes oder Paralyse.

Fall 16. Sch. 01/183. 24. IX. 1901 Primäraffekt. 17. XI. 1901 Roseola. 1. Kur Thymolacet. bis 31. XII. 12. III. 1902 Papeln am behaarten Kopf und Taubheit l. 2. Spritzkur. Danach noch mehrere Spritzkuren. 29. III. 1909 Apoplexie mit vollkommener Restitution. 1919 noch in Behandlung symptomlos.

Wir haben in vorhergehendem eine Reihe von 16 Fällen beschrieben, in welchen einerseits kein Zweifel bestehen kann, daß die Syphilis die Ursache der Neurorezidive darstellte, in welchen aber andererseits sicher keine Salvarsanschädigung vorliegt, das Salvarsan vielmehr, in 2 Fällen von ihnen, später angewendet, Stillstand der Krankheitssymptome und die günstigsten Heilerfolge erzielt hat. Einige weitere Fälle von reiner peripherischer Facialisparese wurden gleichfalls nach der ersten Hg-Kur beobachtet, da aber bei diesen die Entscheidung nicht möglich ist, ob es sich nicht um eine gewöhnliche rheumatische Fazialisparese handelte, wufden sie hier nicht weiter aufgeführt. Es ist dasselbe Bedenken uns auch aufgefallen bezüglich eines Falles, den ich hier erwähne, bei dem es sich um eine in ihrer Ätiologie nicht klare Ophthalmoplegia interna handelt, die wir aber nach der Art des Falles als syphilitische ansehen müssen. Der Fall wird deshalb als unentschieden hier nur im Anhang kurz mitgeteilt.



Fall 17. B. H. 19 Jahre. 18. IV. 1908 mit Gonorrhöe aufgenommen. Bisher keine Schmier- oder Spritzkur. 22. IV. 1908 l. Pupille weiter als r., Reflexempfindlichkeit auf Licht direkt und indirekt r. —, l. träge, auf Konvergenz +. Ophthalmoskopisch o. B. Patellarsehnenreflex nicht auszulösen. Romberg —.

Neurorezidive, denen eine Salvarsanbehandlung vorangegangen ist.

Ihre Zahl ist naturgemäß größer. Die Beachtung dieser Krankheitsformen stammt ja eben erst aus der Zeit der Salvarsananwendung. Seitdem sehen die Dermatologen vielmehr von den nervösen Folgeerscheinungen der Syphilis als früher. Seit dieser Zeit behandeln sie als die geübten Salvarsantechniker eine größere Anzahl nervöser Syphilisfolgeerscheinungen, welche ihnen zur Behandlung zugewiesen werden, während sie früher umgekehrt die nervösen Folgeerscheinungen, die bei ihren Patienten auffielen, dem Neurologen zur Behandlung überwiesen. Außerdem gibt es im Laufe der letzten 8 Jahre, namentlich im Krankenhaus, kaum einen Fall von Syphilis, welcher nicht mit Salvarsan behandelt worden ist. Was demnach in dieser Zeit an Neurorezidiven im Laufe der Behandlung aufgetreten ist, stand alles vorher in Salvarsanbehandlung. Nun wird, ehe wir diese Fälle selbst betrachten, von vornherein zu sagen sein, daß ein Teil von ihnen mit der vorhergehenden Salvarsanbehandlung gar keinen Zusammenhang haben kann, und zwar diejenigen Fälle, bei denen das Neurorezidiv zugleich mit einem Hautrezidiv auftrat. In diesen Fällen handelt es sich um einen ganz gewöhnlichen Syphilisrückfall. Wir wollen aber diese Fälle nicht in den Vordergrund treten lassen. Die Anfeindungen des Salvarsans, die immer noch nicht zur Ruhe kommen wollen, erfordern vielmehr, nicht von vornherein unsere die Salvarsanschädigung abweisende Stellungnahme als zu günstig hinzustellen, sondern den Beweis zu liefern, daß auch da, wo eine Salvarsanschädigung ohne allen Zweifel vorliegt, die Syphilis die Grundlage der Nervenerkrankung ist. Wir fangen deshalb mit denjenigen Fällen an, in welchen die Verhältnisse am klarsten liegen. In diesen ist ohne Umschweife festzustellen, daß das Neurorezidiv durch die Salvarsaninjektion ausgelöst worden ist.

Fall 1. A. W. 4. III. 1912 am Rücken einige verdächtige Flecke (zentrale Papeln?) l. Tonsille suspekt. Wassermann + + + +. 21. IV. an den Labien mehrere erodierte Papeln. Am Rumpf ausgedehnte anuläre Roseola. 23. IV. 1912. 0,3 Salvarsan intravenös, am 30. IV. 0,2 Salvarsan intravenös. Bei der ersten Injektion Temperatur 37,5 und Kopfschmerzen am folgenden Tag starke Herxheimersche Reaktion. 2. Injektion ohne Beschwerden. Am 8. V. Schwerhörigkeit, Ohrenuntersuchung: r. abgelaufene chron. Otitis media. Links sezernierende Radikaloperationswunde. Weber l. +, Rinne beiderseits —. Flüstersprache $1^1/_2$ m, r. $^3/_4$ m. 21. V. 1912 Schwerhörigkeit unverändert. Hg-Thymol-acet. 0,05, 9. V. 1912 Schmierkur.

Fall 2. B. G. 21 Jahre. 2. VII. 1919 mit Gonorrhöe aufgenommen. Stark geschwollene Nackendrüsen. Äußerlich keine Symptome. 8. VII. 1919 und 18. VII. 1919 Wassermann + + + +. 18. VII. 1919 und 22. VII. 1919 Salvarsan. Nach



der 2. Injektion Schüttelfrost, Temperatur 39,6°. Kopfschmerzen. Am folgenden Tag 37,6°. Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit. 29. VII. Schwerhörigkeit beiderseits, Ohrensausen, Flüstersprache kaum 10 cm. Romberg —. 2. VIII. l. Ohr gebessert, r. noch starkes Ohrensausen. 6. VIII. hört wieder gut.

Hier ist die Salvarsanreizung bei einem symptomlosen Fall vollkommen klar. Daß ohne die Behandlung gerade jetzt die Hörstörung aufgetreten wäre, ist außerordentlich unwahrscheinlich. Sie ist als eine Herxheimersche Reaktion des Acusticus aufzufassen, der offenbar vorher latent erkrankt war.

Fall 3. L. Extragenitaler Primäraffekt. Exanthem und Spritzkur bis Januar 1911. Am 25. III. erhielt er 0,4 Salvarsan, um die Wirkung der Hg-Kur zu verstärken und in der Voraussetzung, daß die vorausgegangene Kur alles irgendwie reaktionsfähige Gewebe zur Norm zurückgebildet hatte. 5 Tage später schwere Neuritis optica. Es muß hier bemerkt werden, daß in diesem Fall sich nach dem Entstehen des Neurorezidivs das ereignete, was fast immer eintritt. Zunächst zögerten wir, wie ja nicht zu verwundern, mit erneuter energischer antisyphilitischer Behandlung, gaben dem Kranken nur hohe Dosen Jodkali. Als darauf der Prozeß sich zwar beruhigte, aber nicht zur Abheilung gelangte, suchte der Kranke andere Ärzte auf, erhielt einander widersprechende Ratschläge, geriet in Salvarsanangst, deren Berechtigung nach dem später guten Ertragenwerden des Salvarsans völlig unbegründet war, und machte 2 bis 3 Jahre lang gar nichts. Damit gestattete er dem noch nicht ganz abgeklungenen Leiden, seinen ungestörten Ablauf zu nehmen.

Lang hat an der Hand sorgfältiger Augenhintergrundsbilder von Schnabel dargelegt, daß sich gerade am Opticus in der Frühperiode die häufigsten Erkrankungen abspielen, die aber subjektiv keine Beschwerden zu machen brauchen und auch objektiv nur geringfügige, kaum nachweisbare Veränderungen darstellen. Sie können somit völlig der Beobachtung entgehen. Daß das Salvarsan dem intakten Opticus nicht schadet, ist bekannt. Lag nun in unserem Fall eine derartige, fast latente Opticusaffektion vor, so ist es bei der anfangs geschilderten, aus Reizwirkung und Heilwirkung zusammengesetzten Wirkungsweise des Salvarsans leicht verständlich, daß seine Applikation hier ein zu heftiger Schlag gewesen ist. Die Reizwirkung überwog die Heilwirkung, und es wurde eine irreparable Schädigung gesetzt. Bei aller Würdigung der Tatsache, daß auch hier die Syphilis die Ursache des Neurorezidivs ist, muß doch das Salvarsan als auslösendes Moment angesehen werden, und muß uns ein derartiges Vorkommnis zur größten Vorsicht mahnen.

Ein 2. Fall von Opticusaffektion zeigt ein völlig anderes Bild.

Fall 4. D. 1911 Exanthem. Salvarsan und Olciner. intramuskulär. 19. III. 1912 sehr heftige Kopfschmerzen. Kalomelinjektionen. Wassermann + + + +. 24. IX. 1912 Exanthem. 20 Dos. Neosalvarsan. 20. VIII. 1913 r. Neuritis optica mit Blutungen und Glaskörpertrübungen. 1914 Wassermann + + + +. Auge unverändert, Sehschärfe bleibt stark herabgesetzt, nur Lichtschein wird wahrgenommen. Wassermann seit 29. II. 1916 —, zuletzt 1920. Erst am 20. VIII.



1913, fast ein volles Jahr nach der letzten Behandlung, trat die Neuritis optica auf, die sich in der Folgezeit weder durch Hg noch durch Salvarsan beeinflussen ließ.

Fall 5. A. A. 25 Jahre. Infektion Januar 1911. 28. II. 1912 starkes papulöses Exanthem. Einige Injektionen von Enesol und Embarin, zweimal Salvarsan 0,3 intravenös, alles mit langen Zwischenräumen und unregelmäßig. Wassermann + + + +. 8. VII. 1912 starkes Exanthem von neuem. Neosalvarsan Dos. III. 13. IX. 1912 Neosalvarsan Dos. III, Pat. kommt immer nur selten nach Berlin. 10. X. 1912 bei allgemeinem Unwohlsein beginnt schlechtes Sehen r., schwere Neuritis optica beiderseits. 26. X. bis 25. XI. 4 Salvarsaneinspritzungen insgesamt 0,6 g. 18 Einreibungen. 2. XII. Neuritis geschwunden, aber r. Embolie der Arteria zentr. retinae. Weiterhin zeitweise regelmäßig, zeitweise unregelmäßig mit Neosalvarsan behandelt. 1914 Beginn einer Meningomyelitis syphilitica, die unter energischerer Behandlung sich bisher ziemlich beschwerdefrei hat halten lassen.

Ähnlich ist folgender Fall mit Acusticusaffektion:

Fall 6. Fr. P. Vor 1915 schon schwere sensible meningitische Eruptionserscheinungen, dauernde Kopfschmerzen, Schmierkur. Danach Wassermann + + + +, deshalb Januar bis April 1916 Neosalvarsan 18 Dos. Mai 1916 wieder heftige Kopfschmerzen, Schwerhörigkeit r. Von anderer Seite wurde dringend vom Salvarsan abgeraten, deshalb Schmierkur und lösl. Hg-Spritzen. Alles schlecht vertragen und daher unregelmäßig behandelt. 31. V. 1916 linksseitige Abducensparese, Doppeltsehen, Schwindel. 16. VIII. 1916 beginnende Meningomyelitis, Schmerzen in den Beinen, den Genitalien, Urinretention, Obstipation, bis Ende Oktober voll ausgebildete Lähmung der unteren Extremitäten.

Umgekehrt verlaufend in der Reihenfolge seiner Erscheinungen, jedoch ebenso aufzufassen, ist Fall A, eine etwas später auftretende Meningomyelitis syphilitica.

Fall A. E. G. Infektion von 1909. Januar 1913 Schmierkur und 2 Salicylspritzen. 19. V. 1913 Wassermann + + + + Neosalvarsan Dos. III. 20. V. Schmerzen im Kreuz und in beiden Beinen. 21. V. erschwertes Urinlassen.

Im übrigen sind die Fälle von Meningomyelitis, die als Salvarsanreizung auftreten, wohl bekannt, und auch von uns mehrfach beobachtet worden. Daß sie als echte syphilitische, durch Salvarsan dauernd heilbare Erkrankungen aufzufassen sind, beweist der folgende Fall:

Fall B. F. Sch. 23 Jahre. 1908 und 1911 2 Hg-Kuren. 22. VI. 1911 Romberg + schwach. Schmerz bei Beklopfung der Wirbelsäule unterhalb des 12 Brustwirbels. Die Schmerzen ziehen nach den Seiten herum. Gürtelgefühl. Pupillen reagieren gut. Patellarsehnen- und Achillessehnenreflex +. 29. VI. 1911 Schmerzen in der Nierengegend, nach beiden Seiten ausstrahlend. Innere Organe in Ordnung. 15. VII. Besserung. 7. IX. 1911 wieder zunehmende Verschlimmerung der Kreuzschmerzen, der l. Fuß und das Gesäß waren „taub“. Anästhesie am r. Unterschenkel bis zum Knie. Inkontinenz für Stuhl und Urin. 11. IX. 1911 Salvarsankur. Nach 14 Tagen geheilt. 1918 bisher frei von Erscheinungen.

Ich gehe auf diese Fälle nicht näher ein, weil die genauere Besprechung der syphilitischen Meningomyelitis außerhalb des Rahmens meiner Betrachtungen liegt. Wenn man zuerst geneigt ist, (wie in Fall A) eine Salvarsanwirkung anzunehmen, da die Myelitis im Anschluß an die Anwendung von Neosalvarsan Dos. III auftrat, so liegt auch hier unzweifelhaft ein syphilitischer Prozeß des Cerebrospinalsystems vor. Zu dieser Kategorie möchte ich auch die beiden folgenden Fälle zählen.

Fall 7. 2396/18. 34 Jahre. August 1918 Exanthem. Kopfschmerzen. 15 intravenöse Salvarsaninjektionen. Nach 3 Monaten wieder heftige Kopfschmerzen und linksseitige Abducensparese.

Fall 8. F. Sch. Lues 1909. Behandlung erst außerhalb. Dann Schmierkuren, dann 1910 eine intramuskuläre Salvarsaninjektion, dann 3 intravenöse zu 0,3 und eine zu 0,6, letztere mit starker Reaktion. Dezember 1910 plötzlich Taubheit l. Da dieser Fall nur einmal gesehen wurde, fehlt jede Kenntnis von seinem weiteren Verlauf.

Fall 9. B. 1910 Weihnachten. 2 Salvarsaninjektionen in den Rücken. Febr. 1911 Schwindel und völlige Taubheit, 13. III. 1911 noch unverändert. 0,3 Salvarsan intravenös. Schwindel geheilt, Taubheit blieb bestehen.

Fall 10. G. Oktober 1910 Exanthem. Intramuskulär. Salvarsan am 10. III. 1911 und am 29. III. 1911 0,3 Salvarsan intravenös. 3. IV. 1911 Parese des l. Trochlearis, Strabismus. 16. V. 1911 geheilt. Lösl. Hg-Injektionen. 27. VII. 1911 Schmerzen, wie von kariösem Zahn. 5. IX. 1911 l. völlige Taubheit. Unter Salvarsan, Pilocarpin, Ol. cinear. keine Besserung. Wassermann — bis 1915. Dann Periostitis am Hinterkopf. Hg-Pillen. Seit 1916 Wassermann abwechselnd + und —, Juli 1919 +. Taubheit auf dem l. Ohr unverändert.

Bei dem Neurorezidiv des Acusticus wäre man vielleicht der Ansicht, es als Salvarsanschädigung vergleichbar der Arsacetintaubheit aufzufassen. Jedoch geht schon aus der anfänglichen Beteiligung des Trochlearis die Hirnnervenerkrankung hervor, und abgesehen davon, daß schon in der ältesten Literatur gerade der Acustjcus am häufigsten genannt ist, möchten wir für unsere Salvarsanfälle außerdem die Ehrlichsche Theorie zur Erklärung heranziehen, daß nämlich der Acusticus infolge seines Verlaufes im engen Knochenkanal oder vielleicht bei seinem Durchtritt durch die derbe Dura mater einer Therapie schwer zugänglich ist. Die in ihm etablierten Spirochätenherde resp. die in ihm befindlichen Reste des syphilitischen Entzündungsprozesses sind für das Salvarsan schlecht erreichbar und setzen dann eine unheilbare Schädigung. Auch hat es den Anschein, als ob der Acusticus, entsprechend seiner Abstammung aus den labilen Nerven der Seitenorgane, besonders empfindlich ist, und daß eine Heilwirkung hier schwerer möglich ist, als bei anderen Nerven. Indessen sind Fälle bekannt, in denen gerade der Acusticus durch Salvarsan seine Funktion wieder aufnahm, wo nach älterer Erfahrung durch die Hg-Therapie keine Besserung mehr zu erwarten war.

Ein solcher Fall ist von G. N. Biggs (Brit. med. journ. 17. VIII. 1912) beschrieben worden: 22 Jahre, taub durch Lues congenita. 3 mal Salvarsan intravenös. Schon nach der ersten Infusion wurde das Gehör beiderseits besser l. blieb es auch nach 9 Monaten noch gut.

Im allgemeinen wirkt aber auch das Salvarsan selten bessernd auf eine einmal ausgebildete völlige syphilitische Taubheit.

Bei den folgenden Fällen liegen die Verhältnisse einfacher. Sie zeigen alle Neurorezidive im Verlauf der Salvarsanbehandlung, doch kann bei ihnen in keiner Weise von einer Salvarsanschädigung gesprochen werden, da die drei ersten bei weiterer Salvarsananwendung gebessert oder geheilt wurden, und die letzten Fälle Neurorezidive darstellen, die gleichzeitig mit einem Rezidiv der Haut auftraten, und



somit selbstverständlich als echte syphilitische Rezidive gedeutet werden müssen. Es folgen die zuerst genannten Neurorezidive, die durch weitere Salvarsanbehandlung gebessert, resp. geheilt wurden.

Fall 11. M. Sch. 19 Jahre. 30. VIII. 1918 papulöses Exanthem am Rumpf, Angina specifica. Vom 3. IX. 1918 bis 17. IX. 1918 Neosalvarsankur und 10 Injektionen von Hydrarg. cyanat. Januar 1919 8 Salvarsan- und 7 Hg-Spritzen. Am 30. IV. 1919 plötzlich morgens Taubheit, Brechreiz, Schwindel, starke Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit. Diese Erscheinungen dauerten 6 bis 8 Wochen. 1. V. 1919 Luftmangel, Patientin konnte nicht sprechen, Die letzten Beschwerden gingen nach 8 Tagen zurück. Im Mai wieder Salvarsankur begonnen bis Juni 5 Injektionen. Rückgang aller Erscheinungen. Es besteht noch r. Schwerhörigkeit.

Fall 12. Fr. M. 22. II. 1919 Roseola auf Brust und Rücken und Papeln auf den kleinen Labien. 28. II. 1919 Wassermann —. Neosalvarsankur und 6 Injektionen von Hg-Cyanat. 12. III. 1919 geheilt entlassen. Nach 4 Wochen Schwerhörigkeit, Schwindel, mußte geführt werden, Haarausfall. Wassermann + + + +. 4 Salvarsan und 6 Hg-Cyanat-Injektionen. Rückgang sämtlicher Erscheinungen bis 17. VII. 1919.

Fall 13. B. 27 Jahre. 23. VI. 1912 Primäraffekt. August 1912 Wassermann + + + +. 20. VIII. Neosalvarsan 0,4, danach 21 Sublimatspritzen. 18. XII. Kopfschmerzen besonders im Hinterkopf und nachts. Schwindel, Gehör gut, aber Schmerzen in den Ohren. Facialisparese l. Alle 3 Äste. Druckpunkte des Trigeminus, l. schmerzhaft. Jodkali. Neosalvarsan Dos. I 2 mal. 12. XII. Alle Facialisäste wieder funktionierend, Kopfschmerzen fast verschwunden. Fortsetzung der Neosalvarsanbehandlung. Bis Juli 1914 keine nervösen Störungen mehr.

Zum Schluß bringe ich die beiden Neurorezidivfälle, die mit einem Hautrezidiv zugleich auftraten.

Fall 14. B. H. 12. I. 1911 aufgenommen. Am 14. X. und 21. X. außerhalb des Krankenhauses 2 Salvarsaninjektionn. Seit 8 Tagen l. Ptosis, Strabismus und Doppeltsehen. L. Pupille größer als rechte, Lichtreaktion träge, syphilitisches Exanthem. 17. I. 1911 ophthalmoskopisch normaler Befund. 20. IV. 1911 alle Erscheinungen verschwunden. 1912 Salvarsankur anstandslos vertragend.

Fall 15. 3870/19. 27 Jahre. Oktober 1918 Ulcera am Penis. Je 5 Injektionen von Hg-Thymolacet, Mercinol, Salvarsan. 1. III. 1919 Wassermann —. 3. V. 1919 seit 14 Tagen Lähmung der r. Gesichtshälfte, ausgedehnte anuläre Roseola. Wassermann + + + +.

Die wichtigste und am schwersten zu lösende Frage der Syphilistherapie bei Anwendung aller Specifica ist die richtige Dosierung, besonders jedoch bei der Salvarsanapplikation. Die richtige Entscheidung ist bei den vielen in Betracht kommenden Faktoren nicht immer möglich, da erstens die vollständige Anamnese fehlt, zweitens die Inanspruchnahme aller erforderlichen diagnostischen Hilfsmittel nicht gestattet ist, und drittens die Therapie an die Ausdauer und Zuverlässigkeit der Patienten oft zu große Anforderungen stellt. Bei der Herxheimerschen Reaktion hat man meist in einer zu hohen Anfangsdosierung die Ursache zu suchen, so daß man die Behandlung besser mit kleinen Dosen beginnt. Noch wichtiger ist der Beginn mit kleinen Dosen in Fällen wie unser Fall 3. Man kann es überhaupt schwer ein-

schätzen, was an latenten oder reizbaren Herden im Körper vorhanden ist. Ganz besondere Vorsicht ist aber notwendig bei schon länger bestehender Syphilis, bei der alle möglichen Erscheinungen evtl. knapp vor der Eruption stehen, die dann durch die dem Salvarsan eigene Reizwirkung zum Ausbruch gelangen können.

Dank der Salvarsanwirkung ist die Wissenschaft um wichtige Aufschlüsse bereichert worden, namentlich über die Einzelfunktionen des Acusticus. Beck konnte zuerst über das Vorkommen von isolierten Vestibularis- und Cochlearisneuritiden nach Salvarsan berichten. Er stellte fest, daß eine Cochlearisstammerkrankung vorliegt, wenn bei intaktem Mittelohr eine Hörstörung ohne Gleichgewichtsstörung vorhanden ist, und daß es sich um eine Vestibularisstammerkrankung handelt, wenn bei intaktem Gehör bei Unerregbarkeit des Vestibularis Gleichgewichtsstörungen und vestibulärer Nystagmus auftreten. Diese letzteren Symptome waren schon in seltenen Fällen beschrieben worden, bei unsicherer Ätiologie, Wurstvergiftung (Leidler), Blutung (Menière) Gefäßstörungen (Stein), Verdacht auf Syphilis (Voss), bei Syphilis und Hg-Therapie (Neumann, Pinkus) beobachtet und experimentell von Röthig im Tierversuch durch Arsacetin-Injektionen erzielt worden. Auch in den hierhergehörigen Fällen ließ sich die syphilitische Grundlage feststellen und durch die Ehrlichsche Theorie das Zustandekommen dieser Neuritiden nach Salvarsan erklären.

Während wir auf der einen Seite die zu hohe Dosierung als Fehlerquelle ansehen mußten, gibt es andererseits Fälle, in denen die ungenügende Gesamtdosierung der Ursprung der Neurorezidive war. Diese bringt zwar die äußeren Symptome zur Abheilung, läßt aber latente Herde zurück, die, langsam mobilisiert, erst nach Monaten zum Ausbruch kommen, und die man nach den Forderungen Gennerichs hätte vermeiden können. Zu ganz hohen Dosen müssen wir uns in den Fällen mit schlechter Prognose entschließen und dürfen uns auch durch die im Beginn noch mangelnde Wirkung nicht entmutigen lassen. Dies gilt besonders für die Erkrankungen des Opticus, der sich schon stets durch eine schlechte Prognose auszeichnete und für den Acusticus, der durch seine anfangs geschilderten anatomischen Verhältnisse wohl noch schlechter gestellt ist. Bei den übrigen Hirnnerven, Facialis, den Augenmuskelnerven und dem Trigeminus liegen die Verhältnisse bei weitem günstiger, und sind sie therapeutisch gut zu beeinflussen.

Ich möchte nun zum Schluß meiner Ausführungen folgende Zusammenfassungen feststellen:

Die Neurorezidive sind syphilitische Erkrankungen des Zentralnervensystems in der Frühperiode des Sekundärstadiums.

Ihr Auftreten ist durch spezifische antisyphilitische Behandlung nicht immer zu verhindern.

Sie sind in unserer Statistik ebenso häufig in der Vorsalvarsanzeit gewesen, wie in der Zeit der Salvarsananwendung.

Sie sind bei Salvarsanbehandlung infolge der besonderen Wirkungsweise des Medikaments vielleicht häufiger zur Beobachtung gekommen. obwohl unsere Statistik nicht dafür spricht, man kann aber nicht von einer Salvarsanintoxikation sprechen. Die Grundlage ist immer Syphilis, wenn latente Herde zu plötzlichem oder allmählichem Aufflackern kommen.

Soweit es sich überhaupt um beeinflußbare Herde handelt, sind wir imstande, die Neurorezidive durch geeignete vorsichtige Dosierung des Salvarsans zu vermeiden oder wenigstens einzuschränken, oft sogar durch fortgesetzte Behandlung zur Heilung zu bringen.

Literatur.

Benario, J., Zur Frage der Neurorezidive. Wien. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 9 und 11. — Ders., Über Neurorezidive nach Quecksilber- und Salvarsanbehandlung. München. 1911. — Ders., Zur Statistik und Therapie der Neurorezidive unter Salvarsanbehandlung. Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 14. — Ders., Über Schwankungen im Verlauf der Nervensyphilis. Berl. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 26. — Beck, O., Monatsschr. f. Ohrenheilk. u. Laryngol. u. Rhinol 45, 2. — Ders., Isolierte Neuritis des N. vestibularis . Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych. Ref. u. Erg.-Bd. 3, 10. H., S. 881. — Buschke, Die Behandlung der Syphilis mit Arsenpräparaten. 1912. Zit. nach Pinkus. — Cooper Astley, Oeuvre chirurgicalis, Bruxelles 1835, zit. nach Fournier. — Doesseker, W., Über Neurorezidive nach Salvarsan. Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärtze. 1912, S. 2. Dreyfus, G., Erfahrungen mit Salvarsan. Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 33 u. 40. — Desneux und Dujardin Neurorezidive nach Behandlung der Syphilis mit Salvarsan. Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 23. — Diller, Th. und Denner W., Die Beziehung der Syphilis zu den Krankheiten des Nervensystems. Ref. in diesem Archiv 1912. — Ehrlich, P., Über Salvarsan. Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 47. — Ders., Abhandlungen über Salvarsan. Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 1 u. 2. — Finger, E., Die Nebenwirkungen des Salvarsans. Wien. 1911. — Ders., Über die neuesten Errungenschaften in der Pathologie und Therapie der Syphilis. Med. Klinik 1912, Nr. 46. — Fournier, A., La syphilis du cerveau. Paris. 1879. — Frey, H., Über das Vorkommen von Erkrankungen des inneren Ohrs in frühen Stadien der Syphilis. Wien. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 11. — Gerhard, Th., Zur Hirnsyphilis. Berl. klin. Wochenschr. 1889, Nr. 1. — Gaucher und Guggenheim, Ohraffektionen im Verlauf der Behandlung der Syphilis mit den organ. Arsenpräparaten. Presse med. 1911, Nr. 48. — Gennerich, W., Die Liquorveränderungen in den einzelnen Stadien der Syphilis. 1913. — Gros, L., und Lanceraux, E., Des affections nerveuses syphilitiques. Paris. 1861. — Henser, K., Zur Neurotropie und Depotwirkung des Salvarsans. Med. Bl. 15. — Heubner, Die luetische Erkrankung der Hirnarterien. Leipzig. 1874. — Hunter, Paris 1859. Zit. nach Fournier. — Jadassohn, Ehrlich-Schwalbes Handbuch der praktischen Medizin. 1905. — Knorre, W., Deutsche Klinik, Dezember 1849. — Lanjeau, G., Maladies syphilitiques du système nerveux. Paris 1866. — Lasègue, 1861. Zit. nach Fournier. — Lang und Schnabel, Vierteljahrsschr. f. Dermatol. u. Syph. 1881. — Lesser, A., Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Bd. II. 1896. — Mauriac,



Mémoires sur les affections syphilitiques prèceses des centres nerveux. Paris. 1879. — **Mucha, V.**, Die Salvarsanbehandlung der Syphilis. Wien. med. Wochenschr. 1911, Nr. 27 u. 28. — **Mayer, O.**, Die Erkrankungen des Acusticus bei erworbener Lues. Wien. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 11. — **Naunyn**, Gesammelte Abhandlungen. II. Würzburg. Zit. nach Benario. — **Neisser, A.**, Über moderne Syphilistherapie mit besonderer Berücksichtigung des Salvarsans. (Sammlung zwangsloser Abhandlungen. Jadassohn. Bd. I. 1911.) — **Neumann**, Salvarsanschädigung des Vestibularis. Ref. Dieses Archiv 1912. — **Nonne, M.**, Syphilis und Nervensystem. 1909. — Ders., Das Problem der Therapie der syphilogenen Nervenkrankheiten im Lichte der neueren Forschungsergebnisse. Münch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 8 u. 9. — **Oppenheim, H.**, Die syphilitischen Erkrankungen des Gehirns. Berlin. 1896. — Ders., Zur Kenntnis der syphilitischen Erkrankungen des cerebralen Nervensystems. Berlin. 1890. — **Pinkus F.**, Über cerebrale Reizzustände während der Behandlung der Syphilis, namentlich bei Salvarsanbehandlung. Dieses Archiv. 1912. — Über den Stand unserer Kenntnisse vom Salvarsan. Med. Klin. 1913, Beiheft 4. — Ders., Haut- und Geschlechtskrankheiten. 1906. — Zur Kenntnis der Hirnschwellungserscheinungen während der Syphilisbehandlung. Dermatol. Zeitschr. 1912, Nr. 8. **Riehl**, Neuritis optica bei frühsyphilitischer Erkrankung. Wien. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 51. — **Strassmann**, zit. nach Benario. — **Teissier und Roux**, zit. nach Benario. — **Virchow, R.**, Über die Natur der konstitutionellen syphilitischen Affektionen. Berlin. 1859. — **Wechselmann, W.**, Die Behandlung der Syphilis mit Dioxydiamidoarsenobenzol. Berlin. 1911. — **Zambaco**, Des affections nerveuses syphilitiques. Paris. 1862.

(Aus der Chirurgischen Klinik der Hamburgischen Universität [Direktor: Geheimrat Prof. Dr. Kümmell].)

Eigenartige Horncystenbildung bei gleichzeitiger Hauttuberkulose.

Von

Dr. H. Brütt,

Sekundärarzt der Klinik.

Mit 7 Textabbildungen.

Vor kurzem hatte ich Gelegenheit, bei einem wegen Sternumcaries bei uns in Behandlung befindlichen Araber eine ausgebreitete Hautaffektion zu beobachten, deren mikroskopische Deutung zunächst auf erhebliche Schwierigkeiten stieß und bei der erst nach wiederholten Probeexcisionen die Diagnose Hauttuberkulose gesichert wurde. Aus der ziemlich langen Krankengeschichte seien nur die wichtigsten Punkte hervorgehoben.

Soweit mit dem Manne eine Verständigung möglich war, ließ sich feststellen, daß schon seit Jahren eine Fistel am Sternum bestanden hatte, später gesellten sich noch einige andere an der Vorderseite des Thorax hinzu. Anscheinend zu gleicher Zeit begann sich eine Hautaffektion auf der Vorderseite der Brust sowie auf den Schultern einzustellen. Genauere Angaben über den Verlauf des Leidens sind von dem Manne nicht zu erhalten. Bei der Aufnahme in die Klinik im Februar 1918 bot er folgenden Befund: An der Vorderseite des Thorax im Bereich des Manubrium sterni, bis zur 4. Rippe herabreichend, fand sich bei dem recht elenden, 60jährigen Mann eine intensive Rötung und Schwellung der Haut, letztere war in größerer Ausdehnung durch tuberkulöse, oberflächliche Abscesse, welche von den cariösen Rippenknorpeln resp. vom Sternum ausgingen, unterminiert; mit der Sonde gelangt man auf rauhen Knochen. Außerdem fand sich, die ganze obere Thoraxpartie sowie die Schultern und angrenzenden Rückenteile einnehmend, eine makroskopisch zunächst als Hauttuberkulose gedeutete Affektion, deren Rand durch unregelmäßig-zackige, leicht prominierende warzige Knötchen gebildet wurde, die zum Teil leicht näßten und schuppten. Die Beurteilung, ob eine stärkere Pigmentierung im Bereich dieser Eruptionen vorlag, wurde natürlich durch die stark braune Hautpigmentierung des Arabers erschwert. Immerhin ließ sich bei Druck mit dem Glasspatel feststellen, daß im Gegensatz zu den weiter medial gelegenen, zum Teil schon vernarbten Partien, die Knötchen am Rande eine deutlich stärkere Pigmentierung zeigten. Da die subjektiven Beschwerden von seiten dieser ausgedehnten Hautaffektion ziemlich geringe waren, und die Erscheinungen der Knochencaries vollkommen das Bild beherrschten, wurde zunächst eine intensive Behandlung nach dieser Richtung hin eingeleitet; Spaltung der zum Teil schon spontan aufgebrochenen Abscesse im Bereich des Sternums und der vorderen Rippenabschnitte, Auskratzung, Höhensonne und Röntgenbehandlung. Gelegentlich der Röntgenbehandlung wurden ebenfalls



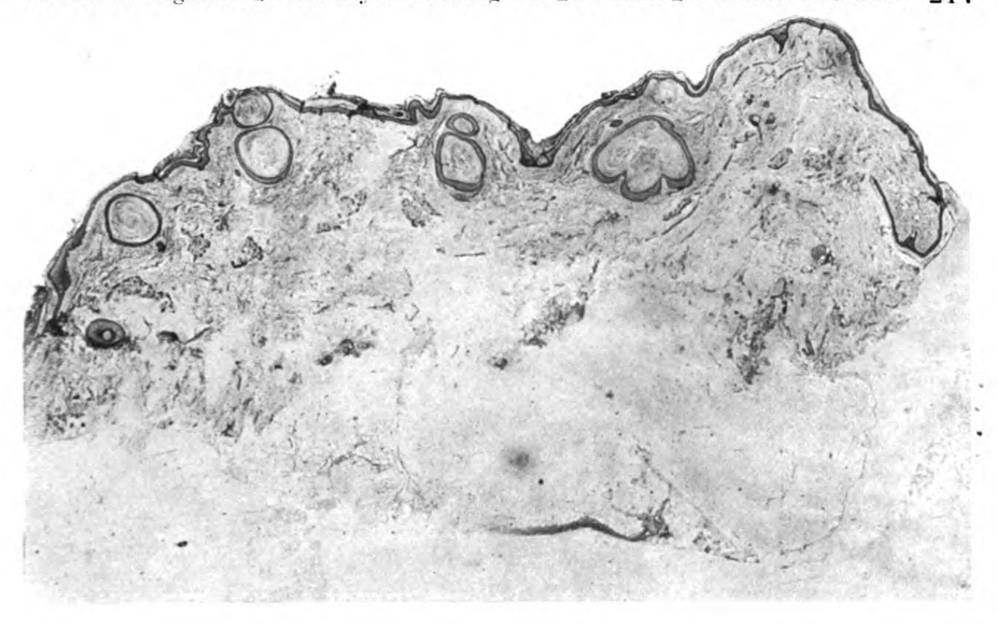


Abb. 1.



Abb. 2.

die erkrankten Hautpartien bestrahlt. Das Befinden besserte sich im Laufe der Monate; die Hautaffektion machte am Rande allerdings eine Zeitlang noch geringe Fortschritte, indem neue Knötchen auftraten. Die narbige Ausheilung der mittleren Partien schritt weiter nach dem Rande zu vorwärts. Über nennenswerten Juckreiz oder sonstige Beschwerden hatte der Pat. eigentlich nie zu klagen. An der Vorderseite des Thorax in der Umgebung der Fisteln hatte die Haut eine narbige glänzende Beschaffenheit und zeigte einen bräunlich-bläulichen Farben-

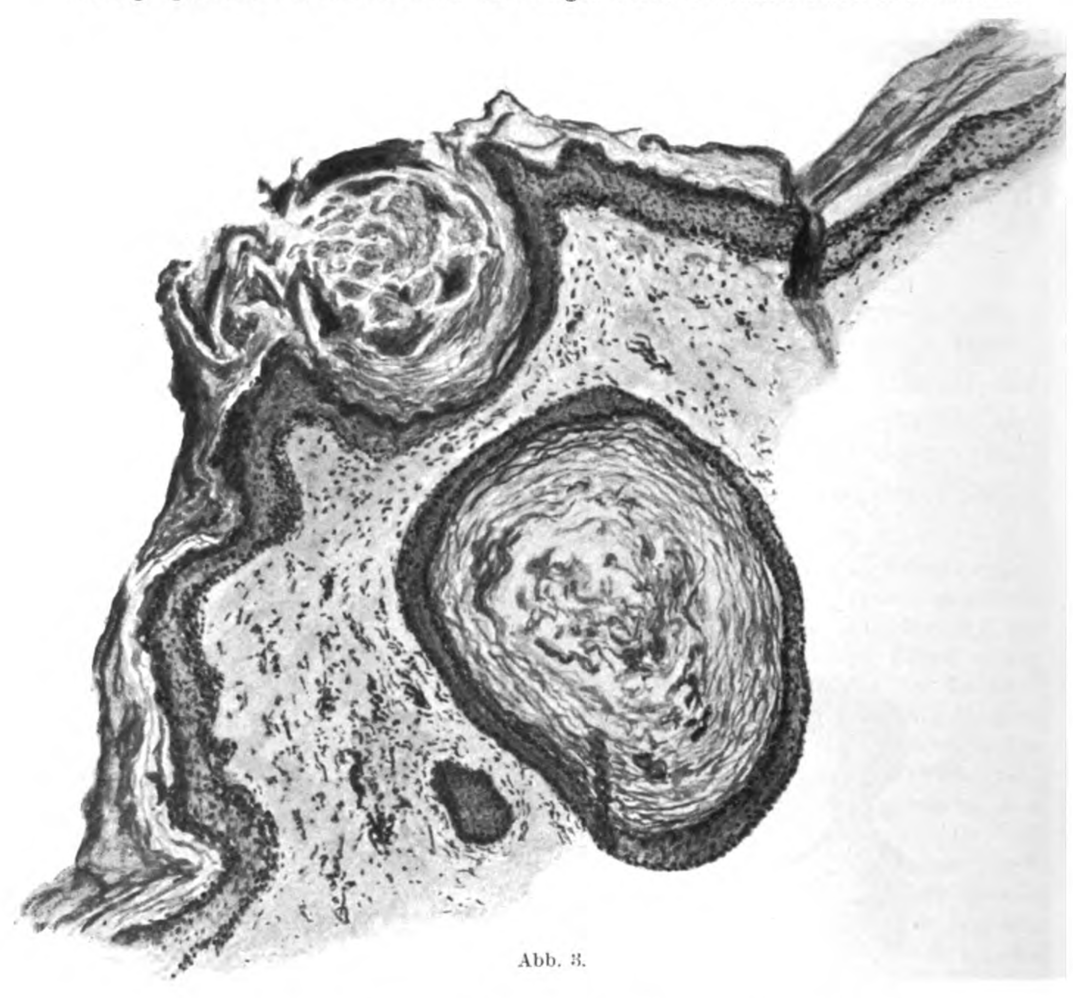


Abb. 3.

ton an dieser Stelle, handelte es sich wahrscheinlich um eine einfache Narbenbildung nach tuberkulöser Ulceration der Haut, die von den tuberkulösen Knochenherden aus fortgeleitet war. Über die weitere chirurgische Behandlung der noch längere Zeit hartnäckig rezidivierenden subcutanen Abscesse sollen hier keine Einzelheiten weiter mitgeteilt werden, da sie in diesem Rahmen ohne besonderes Interesse sind. Ich bekam den Pat. zuerst im Oktober vorigen Jahres zu Gesicht und ließ, da die Hautaffektion mir nicht so absolut charakteristisch für Tuberkulose schien, zunächst die Wa.R. anstellen, welche ein negatives Resultat ergab. Dann machte ich eine Probeexcision aus einer Randpartie der Hautaffektion am Rücken, und zwar von einer Stelle, die deutliche Knötchenbildung zeigte. Der kleine Eingriff wurde im Chloräthylrausch vorgenommen, um durch die Injektion eines

Lokalanästhetikums das mikroskopische Bild nicht zu beeinträchtigen. Die **mikroskopische Untersuchung ergab nun ein höchst überraschendes Bild:** Statt der erwarteten Tuberkulose fand sich, entsprechend den flachen papillären Excrescenzen eine **eigenartige Horncystenbildung innerhalb der Cutis**, welch letztere im Bereich der excidierten Partie nicht die geringsten Erscheinungen von Tuberkulose zeigte. Wie aus der Abb. 1 hervorgeht, sitzen

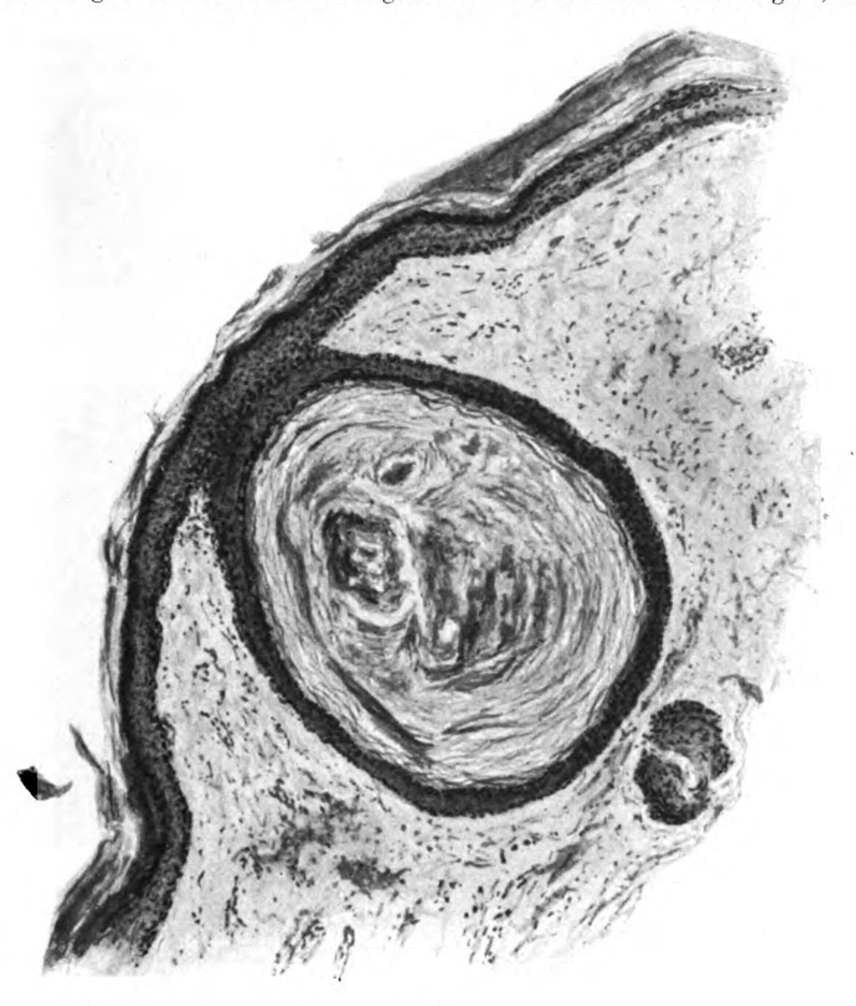


Abb. 4.

diese Cysten ziemlich nahe unter der Epidermis, und was besonders bemerkenswert ist, man kann direkt die Entstehung dieser Horncysten durch Abschnürung vom Oberflächenepithel aus verfolgen. Dementsprechend sieht man auch verschiedene Stadien und Formen dieser Cysten; ganz links im Bilde sieht man zunächst einen quergetroffenen Haarbalg, rechts davon eine größere, ziemlich nahe unter der Oberfläche liegende Horncyste mit einem ziemlich schmalen Saum von Plattenepithel. Das Innere dieser Horncyste ist erfüllt mit lamellös-konzentrisch angeordneten Hornmassen. Hieran anschließend finden sich 2 übereinanderliegende Horncysten, von denen die eine etwas tiefer in der Cutis liegt, die andere gerade im Begriff ist, sich abzuschnüren; und zwar hat sich die Cyste schon so weit

in die Tiefe gesenkt, daß der äußere Ring des lebenden Epithels nahe daran ist, sich über der Cyste zu schließen, mit anderen Worten, wir haben hier ein Stadium kurz vor der völligen Abschnürung vom Oberflächenepithel. Die Abb. 2 veranschaulicht dieses Stadium bei stärkerer Vergrößerung; oberhalb von dieser sich gerade abschnürenden Cyste findet sich eine konzentrische Anhäufung neuer Hornlamellen, vielleicht haben wir hier das jüngste Stadium einer solchen Horncystenbildung vor uns. 2 andere Stadien der Cystenabschnürung der Epidermis veranschaulichen Abb. 3 u. 4. Abb. 3 zeigt eine Cyste, die sich vor einiger Zeit abgeschnürt hat, etwas tiefer in der Cutis; darüber eine gerade im Entstehen begriffene Cyste, welche sich erst zur Hälfte in die Cutis eingesenkt hat. Abb. 4



Abb. 5.

zeigt eine Cyste, die gerade eben sich von der Oberfläche abgeschnürt hat; mit ihrem oberen Rande hängt sie noch mit dem Oberflächenepithel zusammen[1]).

Wie schon erwähnt, fehlt jede entzündliche Infiltration im Bereich des excidierten Stückes, auch jede Narbenbildung. Die Hornschicht ist an einzelnen Stellen entschieden etwas breiter als in der Norm.

Dieser auffallende Befund bewog uns dazu, an einer anderen Stelle nochmals eine Randpartie zu excidieren, da nach dem ganzen klinischen Verlauf eine Tuberkulose doch am wahrscheinlichsten war. Überraschenderweise ergab sich an dieser Partie, die makroskopisch der früher excidierten ziemlich weitgehend ähnelte, eine ausgesprochene Hauttuberkulose: Dichte herdförmige Infiltration der obersten Cutisschicht mit Epitheloidtuberkeln und Riesenzellen, außerdem eine für die Hauttuberkulose ja ziemlich charakteristische atypische Tiefenwucherung des Oberflächenepithels, ferner eine erhebliche Hyperkeratose, sowie

[1]) Daß die übereinanderliegenden Cysten nicht etwa Schrägschnitte durch ein und denselben Cystengang darstellen, ließ sich durch Stufenschnitte beweisen.

an einer Stelle (in der Mitte von Abb. 5) eine deutliche, beginnende Einsenkung konzentrisch geschichteter Hornmassen in die Stachelschicht und Cutis hinein, ein Bild, welches dem oben beschriebenen ersten Abschnürungsstadium der Horncysten weitgehend ähnelt.

Der weitere klinische Verlauf bot nichts Besonderes: der Knochenprozeß heilte unter der eingeschlagenen Behandlung allmählich aus; eine tief eingezogene

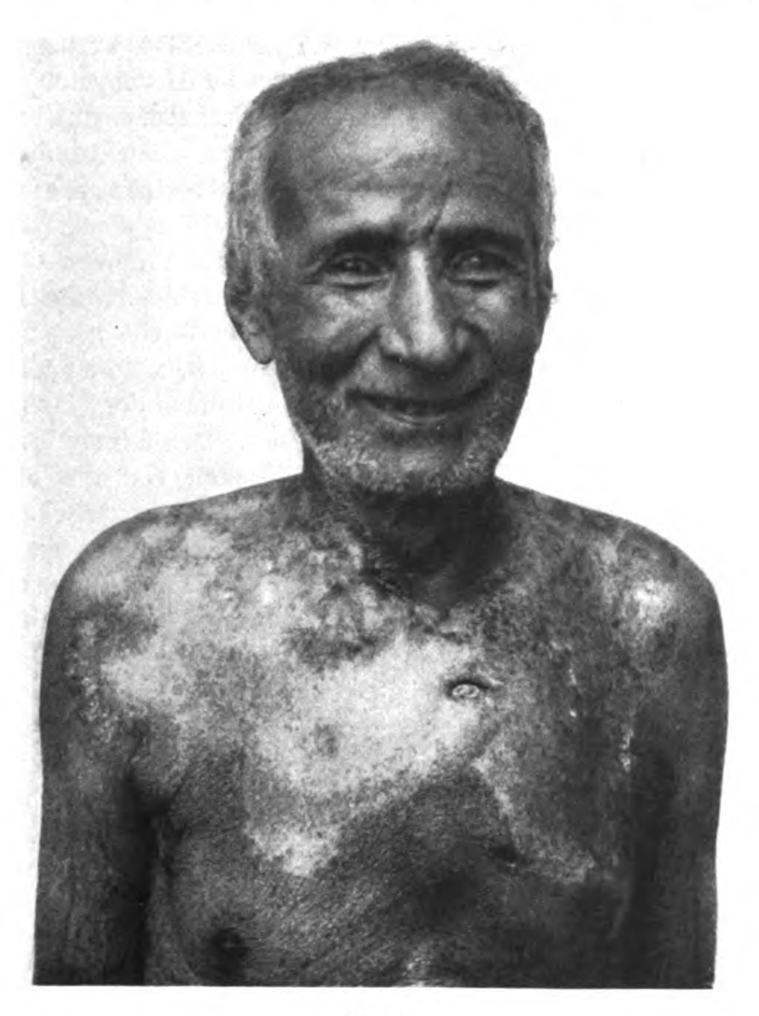


Abb. 6.

Narbe mit ganz flacher Fistel war bei der Entlassung noch vorhanden; die Hautaffektion war bei der Entlassung ebenfalls nahezu abgeheilt; die ausgesprochene Depigmentierung im Bereich der abgeheilten Partien zeigt die große Ausdehnung des Prozesses (Abb. 6).

Die Deutung der mikroskopischen Befunde stößt nun auf gewisse Schwierigkeiten. Zwei Fragen wären in erster Linie zu beantworten:

1. Wie ist die Entstehung dieser Horncysten zu erklären, und lassen sie sich in einer der bekannten Formen einreihen?

2. Besteht ein Zusammenhang zwischen dieser Horncystenbildung und der Hauttuberkulose?

Nach Unna können wir bei den Horncysten drei verschiedene Formen unterscheiden: 1. die cylindrischen Horncysten mit ihrem bekanntesten Vertreter, dem Comedo; 2. kleine kugelige Horncysten und Hornperlen, wie sie bei einigen selteneren Hautaffektionen (Pityriasis rubra pilaris, Lichen pilaris usw.) beobachtet werden; hierher gehörte auch das bekannte Milium; 3. große Horncysten (Pseudoatherome). Allen diesen Formen ist der Zusammenhang mit dem Follikelapparat: den Haarbälgen resp. Talgdrüsen eigentümlich.

Das mikroskopische Bild unseres Falles ähnelt zunächst am meisten dem bei den Milien beschriebenen; Virchow leitet diese Hornperlen beim Milium von einer Anhäufung einer übergroßen Masse von Hornzellen im tieferen Teile der sehr kurzen Lanugohaarbälge her, eine Anschauung, die auch heute wohl noch als zu Recht bestehend gilt. Einige andere Autoren (Robinson, Philippson, zitiert nach Unna) leiten einen Teil der Milien von versprengten Keimen der Stachelschicht ab, nehmen also eine kongenitale Anlage an. Der feinere Bau dieser Hornperlen beim Milium gleicht fast völlig den von uns erhobenen Befunden: Zwiebelschalenartig um einen oft etwas exzentrischen Mittelpunkt gelagerte Hornmassen, die ja nach ihren Beziehungen zu den Haarbälgen und deren Talgdrüsen mehr oder weniger Fett enthalten können. Daß diese Horncysten beim Milium sämtlich mit kleinen Lanugohaarbälgen in Verbindung stehen, konnte auch Unna bestätigen. Er fand, daß „sich um jede Horncyste ein komprimierter Rest eines solchen Haarbalges schlingt und daß derselbe stets mit der Stachelschicht der Cyste zusammenhängt. Die Cyste entsteht also im mittleren Teil des Lanugobalges, indem sich derselbe nach einer Seite ungemein stark blasenartig auftreibt". Wichtig ist noch eine weitere Feststellung Unnas, daß er die ersten Anfänge der Affektion an einigen der den Cysten benachbarten Haarbälge zu finden glaubt, und zwar im Auftreten einer auffallend klaren, homogenen Hornschicht, welche den Follikeltrichter weit ausdehnt. Ich füge ein charakteristisches mikroskopisches Bild eines solchen Miliums aus dem Buch von Besnier, Brocq und Jacquet bei (Abb. 7), aus dem einerseits die Ähnlichkeit mit unseren Horncysten, andererseits der innige Zusammenhang der Horncysten beim Milium mit den Lanugohaarbälgen erhellt. Demgegenüber läßt sich in unserem Falle ein Zusammenhang der Cysten mit den Haarbälgen nicht nachweisen. Man sieht zwar mehrfach quer und schräg getroffene Haarbälge in der Nähe der Cysten, jedoch nirgends einen unmittelbaren Zusammenhang. Natürlich ist damit noch kein strikter Gegenbeweis gegen den Zusammenhang der Follikel mit den Cysten gegeben, da zu diesem Zwecke Serienschnitte nötig wären. Viel wahrscheinlicher

ist nun nach unseren mikroskopischen Bildern, daß diese Cysten durch Abschnürung vom Oberflächenepithel entstehen, und zwar unabhängig vom Haarfollikel. Bei der starken Hyperkeratose und der Neigung zu Epithelabschnürungen, wie wir das ja bei der Hauttuberkulose kennen, hat diese Annahme ja auch eine gewisse Wahrscheinlichkeit schon für sich. Diese Annahme setzt jedoch schon die Bejahung unserer 2. Frage, vom Zusammenhang der Horncysten mit der Hauttuberkulose, voraus. Hierbei ist nun zunächst festzustellen, daß beide excidierten Stückchen einer klinisch identischen Hautpartie entstammten: beide vom Rande der ausgebreiteten Hautaffektion. Um so auffallender ist der histologische Gegensatz. Das Fehlen jeglicher entzündlicher und narbiger Erscheinungen usw. spricht wohl mit Sicherheit dagegen, daß wir es bei der die Horncysten aufweisenden Hautpartie mit einem abgeheilten lupösen Prozeß zu tun haben. Vielmehr glaube ich, daß es sich hier um eine unmittelbar an die schon tuberkulös veränderte Haut angrenzende, noch gesunde Gewebspartie handelt, bei der der toxische Reiz — wenn man diesen etwas allgemein gehaltenen Ausdruck gebrauchen will — zu dieser eigenartigen Epithelproliferation geführt hat. Beweisen läßt sich zur Zeit diese Annahme allerdings nicht; vielleicht zeigt aber auch sonst die gesunde Haut in der Nähe

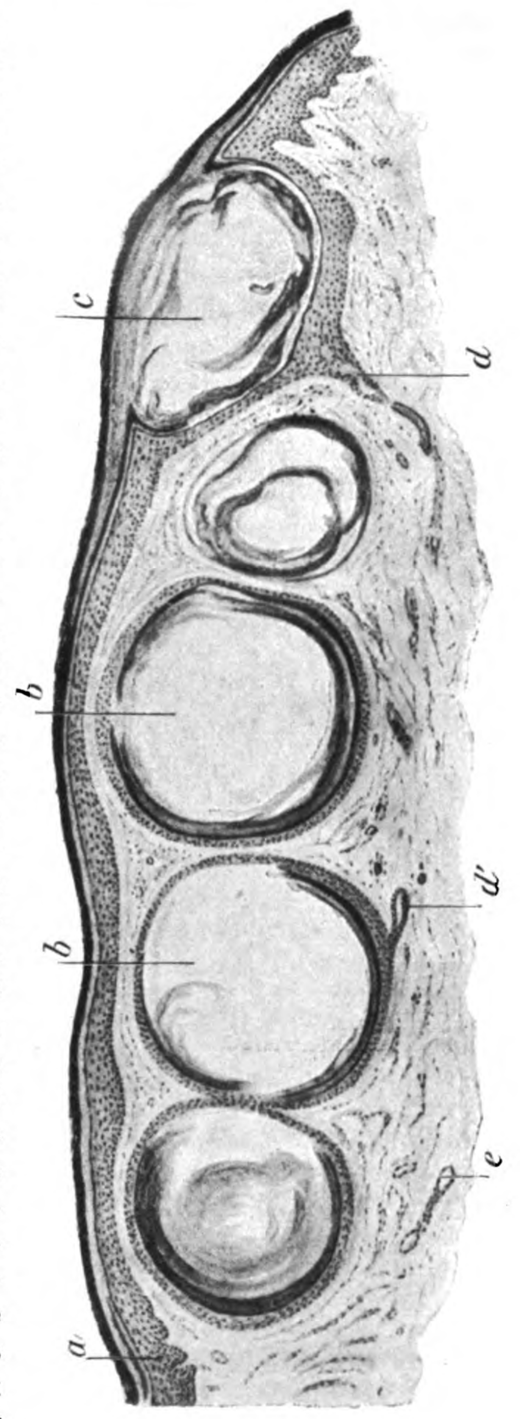


Abb. 7.

tuberkulöser Prozesse Neigung zu ähnlichen Bildungen. Ob entsprechende Befunde schon erhoben worden sind, entzieht sich meiner Kenntnis. Besonders betonen möchte ich jedoch nochmals, daß im Bereich der tuberkulös veränderten Haut die Epidermis nicht nur die charakteristische Neigung der Stachelschicht zum Tiefenwachstum zeigt, sondern daß auch eine gewisse Hyperkeratose und Einsenkung konzentrisch geschichteter Hornlamellen in der Tiefe zu beobachten ist. Alle diese Momente sprechen in unserem Falle für gewisse Beziehungen zwischen der Horncystenbildung und der Hauttuberkulose. Natürlich muß man auch die Ansicht noch in Betracht ziehen, daß es sich hier um zwei Prozesse handelte, die rein zufällig sich nebeneinander finden. Aus den oben angeführten Gründen möchte ich jedoch einen gewissen Zusammenhang zwischen den beiden so verschiedenartigen Hautveränderungen für wahrscheinlich halten.



Beitrag zur Kenntnis der tuberculoiden Lepra.

Von

Professor **E. Bruusgaard** (Kristiania).

Mit 5 Textabbildungen.

Die Patientin ist eine 65jährige Frau aus Nordland, die am 6. VII. 1918 in die Hautabteilung des Reichshospitals wegen folgender eigentümlicher Hautaffektion aufgenommen wurde.

Im Gesicht, im Nacken, ferner rechtsseitig in der Glutäalgegend sowie an sämtlichen Extremitäten ist ein Exanthem zu sehen, das aus verstreuten, zehnpfennigstück- bis kinderhandgroßen, hell- bis bräunlichroten Infiltraten besteht, die sich nur wenig über das Niveau der umgebenden Haut erheben. Bei den meisten der Infiltrate ist deutlich nachzuweisen, daß sie sich aus kleinen, bis zu hanfsamengroßen Papeln, durchgehends von weicher Konsistenz zusammensetzen, die beim Glasdruck einen scharf umschriebenen, blaßgelben, einem Lupusherd ähnelnden Fleck hinterlassen. Diese Papeln stellen die Primärefflorescenz der Krankheit dar. Das Exanthem ist an den Streckseiten der linken Ober- und Unterextremität, und zwar besonders in den distalen Partien, am stärksten ausgesprochen und verbreitet. Ferner gleichfalls links an Hand und Fuß. Die Dorsal- und Volarfläche der linken Hand sind von großen, rötlichbraunen, scharf abgesetzten, an der Oberfläche schuppenden Infiltraten eingenommen, in deren Peripherie wiederum kleinere Herde mit deutlich wahrnehmbaren Papeln hervortreten. Vom Handrücken und der Handfläche aus erstreckt sich der Prozeß über die ersten Phalangen der Finger, mit Ausnahme des kleinen Fingers; die Konsistenz der Herde ist in diesen Partien eine festere, doch findet man bei Glasdruck auch hier, besonders in der Randzone, deutliche miliäre, gelbliche Fleckchen. Auch an der linken Wade sowie am Fußrücken bemerkt man mehrere größere Plaques, die ein aus zusammenfließenden Einzelefflorescenzen bestehendes feines Mosaik bilden. Einer der Herde zeigt deutliche



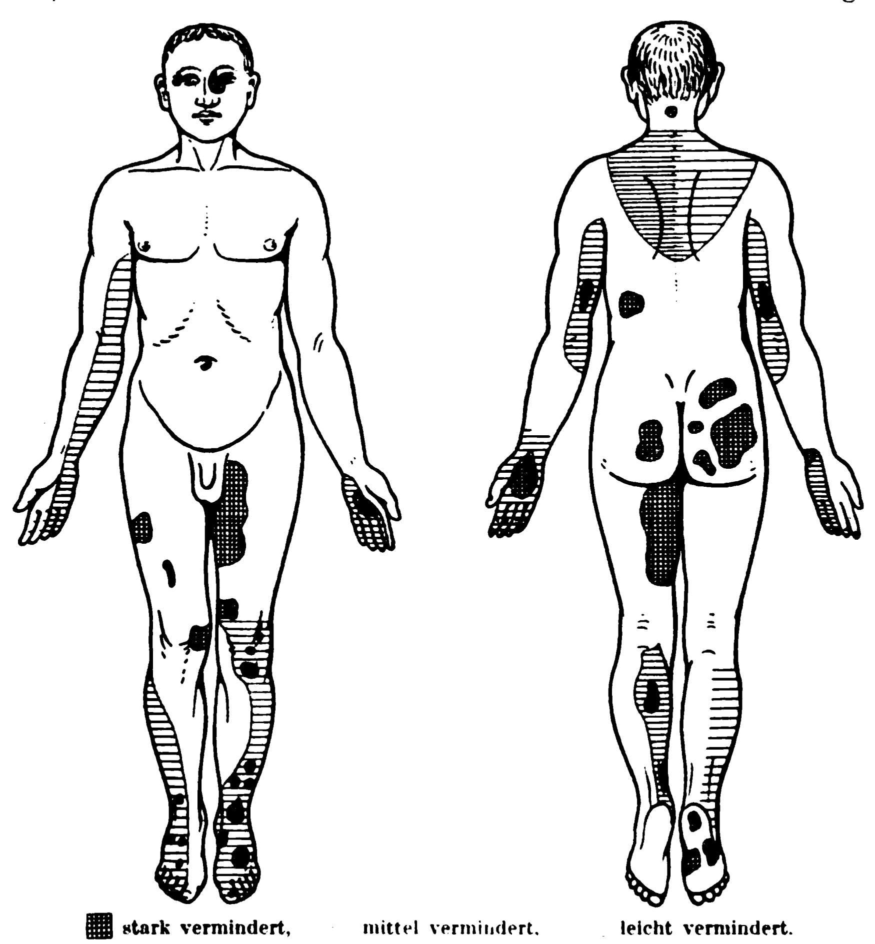
Abb. 1.

zentrale Involution mit blasser atrophischer Mittelpartie, die von einer breiten, bräunlichroten erhabenen Randzone umgeben ist (s. Abb. 1). Im Gesicht ist der Ausschlag auf vereinzelte Plaques an der rechten Schläfe, etwa in der Größe eines Kronenstückes, und auf einen ähnlichen Fleck an der Haargrenze der Stirn beschränkt. Rechts in der Glutäalgegend oben, sowie hinten an der oberen inneren Fläche des linken Schenkels finden sich bis handflächengroße Herde und um diese herum kleinere verstreute Infiltrate von derselben Beschaffenheit wie an den oberen Extremitäten. Außer der Hautaffektion zeigt die linke Hand noch folgende Veränderungen: Eine deutlich ausgesprochene Atrophie der Musc. interossei sowie der Muskulatur von Thenar und Hypothenar; die Finger sind schmaler als die der rechten Hand, die Endphalangen sind leicht zugespitzt, die Nägel dünn und flach. Die aktive Beweglichkeit ist sowohl in den Metakarpo-Phalangeal- wie in den Interphalangealgelenken erheblich herabgesetzt, und man fühlt eine deutliche Verdickung des Nervus ulnaris über dem Epicondulus internus. Pat. klagt über starke reißende und stechende Schmerzen in der Hand, und um dieselben zu lindern, trägt sie die Hand immer in einem wollenen Handschuh. Bei der Röntgendurchleuchtung wird eine ausgeprägte Kalkatrophie sowohl der Knochen der Handwurzel wie der Metakarpalknochen nachgewiesen.

Anamnese: Pat., einer gesunden Familie entstammend, hat sich bis zu ihrer jetzigen Krankheit immer einer guten Gesundheit erfreut. Im Dezember 1917 bemerkte sie quer über dem linken Handrücken einen roten Fleck, während die Hand gleichzeitig erheblich anschwoll. Der Ausbruch war von reißenden, stechenden Schmerzen im Unterarm und in der Hand begleitet, die so stark waren, daß ihre Nachtruhe gestört wurde. Kurz darauf bemerkte sie ähnliche Flecken auch an andern Körperteilen. Schon vor einigen Jahren soll Pat. ab und zu Schmerzen im linken Arm und der linken Hand verspürt haben, doch hat sie dieselbe bis vor kurzem ebensogut wie die rechte gebrauchen können. Ferner teilt ihre Tochter mit, daß sie im Juni 1916 einen großen roten Fleck am Halse gehabt habe, der nach einiger Zeit wieder verschwand, dann abermals auftauchte, um nachher endgültig zu verschwinden.

Die Diagnose war in diesem Falle nicht leicht. Die Hautaffektionen mit den multiplen, disseminaten, aus bräunlichroten infiltrierten Papeln weicher Konsistenz zusammengesetzten Plaques, die beim Glasdruck deutliche blaßgelbe Herde hinterlassen, boten ein Bild, das in hohem Maße dem eines multiplen disseminierten Lupus glich. In dies Bild paßt auch das hyperkeratotische verrucöse Infiltrat der rechten Fußsohle gut hinein. Aber ein akut entstehender, disseminater Lupus bei einer über 60jährigen Frau, die auch nicht die geringsten Anzeichen von Tuberkulose darbot oder jemals dargeboten hatte, war doch sehr unwahrscheinlich. Auch eine aggregierte, papulöse Syphilide konnte nicht in Betracht kommen; die Wa.R. war negativ. Das Bild hatte an einzelnen Stellen auch eine gewisse Ähnlichkeit mit dem Boeckschen Sarkoid: besonders war dies bei einem Herd an der rechten Schläfe und bei den Infiltraten der linken Hand der Fall: die Farbe, die etwas derbe Beschaffenheit der Infiltrate und die bei Glasdruck deutlich nachweisbaren miliaren Herde ließen sich gut in das Bild eines

Sarkoids einfügen und noch stärker trat diese Ähnlichkeit bei der Rückbildung des Prozesses zutage. Anderseits war aber, wie schon erwähnt, die durchgehends weiche Beschaffenheit der Efflorescenzen an den Extremitäten so stark ausgesprochen, daß auch diese Diagnose nicht sehr wahrscheinlich schien. War es somit schwierig, nur auf das klinische Bild der Hautaffektionen hin eine bestimmte Diagnose zu stellen, so mußte die Parese der linken Hand und die Anschwellung des



stark vermindert, mittel vermindert, leicht vermindert.

Abb. 2 und 3. Sensibilitätsschema für Schmerzempfindung und die übrigen Gefühlskoalitäten.

Nervus ulnaris den Sinn unwillkürlich auf die Diagnose Lepra leiten, eine Diagnose, auf die man unter alleiniger Berücksichtigung des Hautleidens kaum hätte verfallen können. Die von Dr. Monrad Krohn vorgenommene neurologische Untersuchung hatte folgendes Ergebnis: Es wurde eine teils dem Verlauf der Nerven (ulnaris und peroneus) folgende, teils der Ausbreitung der Flecke entsprechende Herabsetzung sämtlicher Gefühlsqualitäten nachgewiesen (siehe das Sensibilitätsschema. Abb. 2. 3). Dies Ergebnis

machte die Diagnose Lepra sehr wahrscheinlich, denn von einer anderen Nervenkrankheit konnte nicht gut die Rede sein. Aber damit war das klinische Bild durchaus noch nicht klargelegt.

Der maculo-anästhetischen Lepra konnte der Fall nicht zugeordnet werden; es waren keine Flecke vorhanden, die Hautinfiltrate, als deren Ursache sich schon dem klinischen Aussehen nach ein Granulationsgewebe dicht unterhalb des Epithels vermuten ließ, mußten als Knoten aufgefaßt werden. Aber lepröse Knoten dieser Beschaffenheit und diesen Aussehens hatten wir in unserer Klinik — wo doch im Laufe der Jahre so manche Leprafälle an unseren Augen vorübergezogen waren — nie beobachtet. Auch Herr Oberarzt Lie mit seiner reichen Erfahrung hatte nie einen ähnlichen Fall beobachtet. Es war nur die von Jadassohn beschriebene tuberkuloide Form der Lepra, die hier in Betracht kommen konnte, und zwar mit einem so ausgeprägt lupusähnlichen Bilde, daß die Bezeichnung „tuberculoide" so gerechtfertigt war, wie wohl selten.

Die histologische Untersuchung sowohl der Hautinfiltrate wie des Nervus ulnaris bestätigte diese Annahme. Die Mikroskopie der in verschiedenen Stadien excidierten Hautinfiltrate zeigte in den Hauptzügen dasselbe Bild. Vom subkutanen Gewebe bis hinauf zu der atrophischen Epidermis sieht man ein Granulationsgewebe ziehen, das teilweise, und zwar besonders in der Subcutis, aus scharf umschriebenen, gut voneinander geschiedenen Zellherden besteht, teilweise sich in größeren Verbänden durch die Pars reticularis und papillaris cutis erstreckt. Diese größeren Infiltrate sind deutlich durch das Zusammenfließen kleinerer Herde entstanden. Schon eine schwache Vergrößerung läßt die tuberkelartige Struktur des Granulationsgewebes erkennen. Die zentralen Partien bestehen aus epitheloiden Zellen, die von einem breiteren oder schmaleren Lymphocytensaum umgeben werden. Im subcutanen Gewebe ist der Prozeß deutlich an die Gefäße gebunden, und je nachdem diese vom Schnitt getroffen sind, nehmen die Infiltrate eine länglich runde oder mehr ovale Gestalt an; die epitheloiden Zellen finden sich hier in überwiegender Zahl, während typische Riesenzellen spärlicher vertreten sind. Erst in der Pars reticularis cutis tritt das völlig entfaltete tuberkelartige Bild mit epitheloiden Zellen, Riesenzellen und reichlichen Lymphocyten deutlich zutage (s. Abb. 4), und in einzelnen Infiltraten bemerkt man, wenn auch nicht sehr ausgeprägt, nekrotische Partien. Überall zeigen die Infiltrate erweiterte Lymph- und Kapillargefäße, und wo diese schräg getroffen sind, können sie, worauf auch von Armauer Hansen hingewiesen wurde, leicht den Eindruck von Riesenzellen machen. Im subcutanen Gewebe sieht man die freiliegenden Nerven in ein wesentlich aus Lymphocyten bestehendes Infiltrat ein-

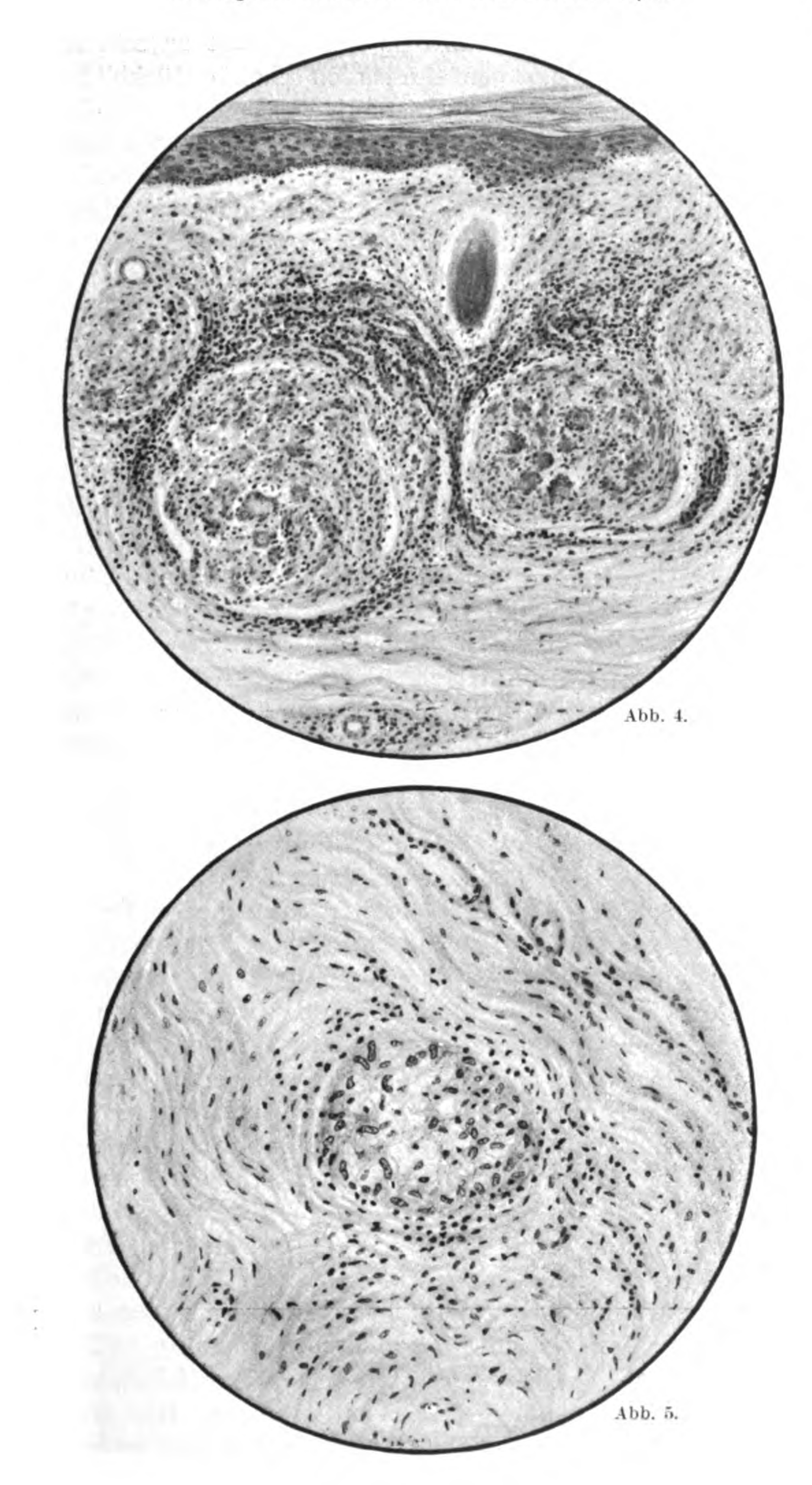


Abb. 4.

Abb. 5.

gebettet, während die Nervensubstanz selbst intakt zu sein scheint. In älteren Papeln dagegen, wo die Infiltration schon in Rückbildung ist, sieht man auch in der Pars reticularis cutis einzelne Nerven, die nicht allein eine perineuritische Entzündung zeigen, sondern wo man auch zwischen den degenerierten Nervenfasern (Weigert-Pahl-Färbung) Lymphocyten und Bindegewebezellen, jedoch ohne tuberkelartigen Bau findet. Es gelang nicht, unzweifelhafte Leprabacillen nachzuweisen, nur einzelne körnige, säurebeständige Stäbchen und zwar im Protoplasma der Bindegewebszellen.

Außerdem wurde eine partielle Resektion eines größeren Stücks des Ulnarnerven über dem Condylus internus gemacht. Die Operation war wegen einer erheblichen, mit Festlötung an die Unterlage verbundenen Perineuritis, mit einigen Schwierigkeiten verbunden. Die Mikroskopie zeigte folgendes Bild:

Sowohl in dem verdickten Perineurium wie zwischen den degenerierten Nervenfasern ist ein Granulationsgewebe zu sehen, das in der Längsrichtung der Nerven die Gestalt langer zusammenhängender Bänder annimmt, im Querschnitt runde oder ovale Herde zeigt. Das Granulatiosgewebe besteht wie bei den Hautinfiltraten wesentlich aus epitheloiden Zellen mit großen blassen Kernen und schwach gefärbtem Protoplasma; um sie herum und zwischen ihnen bemerkt man — in größerer und geringerer Zahl — Lymphocyten; voll entwickelte Riesenzellen finden sich hier nicht; auch ist nirgends eine deutliche Nekrose zu sehen (s. Abb. 5). Es gelang nur ein vereinzeltes säurefestes Stäbchen, im Perineurium, außerhalb des Zellinfiltrats, nachzuweisen.

Um jede Möglichkeit einer gleichzeitig vorhandenen Tuberkulose auszuschließen, erhielt Patientin 1,00, 3 und 5 Milligramm Tuberculin subcutan, ohne daß eine Allgemeinreaktion oder nur die Andeutung einer Lokalreaktion erfolgte. Außerdem wurden zwei Meerschweinchen mit reichlichem Material verschiedener Hautinfiltrate geimpft; das eine wurde ein Jahr nach der Impfung, nachdem es vorerst eine, keinerlei Reaktion hervorrufende Tuberkulineinspritzung von $^1/_2$ g erhalten hatte, getötet, und die Obduktion ergab keinerlei Anzeichen einer Tuberkulose; das andere lebt noch jetzt im besten Wohlbefinden.

Die mikroskopische Untersuchung hat also dargetan, daß sowohl dem Haut- wie dem Nervenleiden derselbe pathologisch-anatomische Prozeß und somit auch dieselbe Ursache zugrunde liegt. In gleichzeitiger Ansehung des klinischen Bildes ist die Diagnose tuberkuloide Lepra — selbst wenn auch keine unzweifelhaften Leprabacillen nachzuweisen waren — die einzig mögliche. Die größeren Nervenstämme sind bei dieser Form früher nie untersucht

worden — aber auch hier findet sich, wie man sieht, dasselbe Granulationsgewebe mit tuberkelartiger Struktur; auch die inneren Organe würden, falls sie von der Krankheit ergriffen werden sollten, wahrscheinlich dasselbe Bild zeigen[1]).

Dieser Fall kann völlig den von Jadassohn beschriebenen zur Seite gestellt werden — seiner ausgezeichneten Beschreibung ist nichts hinzuzufügen. Nur die mikroskopische Untersuchung des Ulnarnerven, in dem sich dasselbe Granulationsgewebe wie in der Haut vorfand, nur mit dem Unterschiede, daß hier die typischen Riesenzellen und nekrotischen Herde fehlen, gibt einen kleinen neuen Beitrag zum Krankheitsbilde. Das Gewebe zeigte hier in Wirklichkeit viel Ähnlichkeit mit der Struktur des Sarkoids, und zweifelsohne kann das unter Umständen außerordentlich schwierig sein, sowohl histologisch wie klinisch, tuberkuloide Lepra und Sarkoid voneinander zu unterscheiden. Ist aber erst der Verdacht auf Lepra geweckt, so besitzt man ja in der neurologischen Untersuchung ein so gutes Differentialdiagnosticum, daß eine falsche Diagnose immer zu vermeiden sein dürfte. Eine perifere Neuritis kommt kaum bei irgendeiner Form des Sarkoids vor.

Der weitere Verlauf der Krankheit war bei unserer Patientin ein sehr gutartiger. Es haben sich jetzt zwei Jahre lang keine neuen Ausbrüche auf der Haut eingestellt, die Infiltrate sind ganz oder teilweise resorbiert [nur in der Peripherie sieht man noch Reste von Papeln[2])] und es sind teils weiße, teils bräunlich pigmentierte Narbenflächen mit netzartiger, dünner, atrophischer Haut zurückgeblieben (Atrophia cutis leprosa). Die neurologische Untersuchung zeigt so ziemlich dasselbe Ergebnis wie bei der Aufnahme. Der Allgemeinzustand der Patientin ist vorzüglich; sie ist keiner Behandlung unterzogen worden. Die tuberkuloide Lepra ist wahrscheinlich jene Form der Erkrankung, bei der der Organismus durch seine kräftige Abwehrreaktion gegen die Bacillen die Infektion am leichtesten überwindet, vielleicht leichter und in kürzerer Zeit als bei der ihr nächstverwandten maculo-anästhetischen Form. Aber wegen ihres eigentümlichen klinischen Bildes und ihres seltenen Auftretens ist es notwendig, ihr besonderes Krankheitsbild festzuhalten, da sie sonst in der Praxis leicht übersehen werden könnte.

Dies ist der erste Fall tuberkuloider Lepra, der aus Norwegen mitgeteilt wird. Daß sie hier sehr selten ist, läßt sich wohl mit Sicherheit annehmen, wenn so erfahrene und scharfe klinische Beobachter wie

[1]) Ein ähnliches Bild ist schon lange bei der leprösen Neuritis der macula-anästhetischen Lepra nachgewiesen worden (Cramer, Arning, Klingmüller, Shiota u. a.).

[2]) Im Einklang mit dem Befunde Jadassohns in dem aus seiner Klinik von Tieche beschriebenen Falle.



Armauer Hansen, Looft, Lie und C. Boeck sie niemals gesehen haben. Ab und zu stößt man auf die Behauptung, sie hätten die Möglichkeit ihres Vorkommens in Abrede gestellt, aber dies beruht auf einem Mißverständnis. Ich möchte hier Armauer Hansens eigene Worte anführen: „Die Beobachtungen müssen als zuverlässig angesehen werden. Es fällt aber so schwer, wenn man eine solche Erfahrung wie ich besitzt, seinen Standpunkt aufzugeben, wenn man sich nicht durch Selbstanschauung überzeugt hat, daß man etwas übersehen hat.“ Cäsar Boeck sagte nur, „diese Form habe ich noch nie gesehen.“ In seiner bekannten Arbeit über Tuberkulose bei Leprösen (Archiv 1911) führt H. P. Lie an, daß die tuberkuloide Lepra nicht mit Sicherheit festgestellt werden könne, bevor nicht ein größeres und besonders mit Bezug auf die Tuberkulose genauer untersuchtes Material als bisher gesammelt wäre. Hierin wird ihm jeder zustimmen. Er war um so mehr hierzu berechtigt, als er in zwei Fällen von Knotenlepra, wo die Patienten gleichzeitig an Tuberkulose litten, von den Lepromen tbc. des humanen Typus reinzüchtete. Nun haben wir ja ein besser untersuchtes Material vor uns, und auch Lie war — wie obenerwähnt — der Auffassung, daß der hier von mir beschriebene Fall, mit Recht den Namen tuberkuloide Lepra verdiene.

Literatur.

Alles, was über tuberkuloide Lepra geschrieben ist, findet man bei Jadassohn in seiner Monographie über Lepra. Kolle-Wassermann (2. Aufl. 1913).

Eine Arbeit von Kedrowsky, Zur Histologie der Lepra (Archiv 1914) ist später veröffentlicht worden.



Über den nervösen Ursprung der telangiektatischen und anämischen Naevi.

Von

A. Buschke.

(Aus der dermatologischen Abteilung des Rudolf-Virchow-Krankenhauses in Berlin.)

Mit 1 Textabbildung.

Über die von Voerner unter dem Namen „Naevus anaemicus" zuerst in diesem Archiv im Jahre 1906 berichtete Affektion ist seitdem aus meiner Klinik von W. Fischer, Bruner und von Stein aus Jadassohns Klinik das Wichtigste bezüglich der tatsächlichen Befunde und das Mutmaßliche der Entstehungsweise berichtet worden. Ich will aus diesen Mitteilungen in aller Kürze ganz summarisch das referieren, was zum Verständnis der Affektion und zur Erweiterung der bezüglich der telangiektatischen Naevi von mir hier aufzustellenden Hypothese beiträgt. Es handelt sich um angeborene Anomalien, besonders an der Haut des Rumpfes und des Halses, seltener der Extremitäten, von meist scharfer, aber unregelmäßiger Begrenzung, in der Größe schwankend etwa von dem Umfange eines Markstückes bis zu Riesennaevis, welche große Strecken des Rumpfes überziehen können. Das Charakteristische der Affektion ist, daß die Hautfarbe blaß ist gegenüber der zartroten oder bläulichen Färbung der umgebenden Haut. Im übrigen ist die Oberfläche der Haut unverändert, atrophische Veränderungen bestehen nicht. Weitere Untersuchungen zeigen, daß die Blässe nicht durch Pigmentmangel entsteht, sondern durch Blutleere der Haut. Hervorgehoben sei, daß gelegentlich im Naevus anaemicus vereinzelte Partien sich finden, in deren Bereich die Haut eine mehr der Norm sich nähernde Blutfüllung zeigt. Irgendwelche sonstigen Anomalien bezüglich der Sensibilität, der Schweißsekretion waren nicht zu konstatieren. Die histologische Untersuchung hat ein völlig negatives Resultat ergeben, besonders ist das Hautgefäßsystem normal entwickelt, und die Blutgefäße zeigen nur gegenüber der normalen Haut bedeutend geringere Füllung. Hier sei gleich erwähnt, daß sowohl nach unseren wie den Beobachtungen der anderen Autoren die anaemischen Naevi nicht selten in geringerer oder sehr starker Ausdehnung mit telangiektatischen Naevis kombiniert sind. Da diese Kombinaton aber den wesentlichsten



Grund zu der vorliegenden Mitteilung abgibt, komme ich später an der Hand unserer eigenen Beobachtungen auf diesen Punkt noch einmal zurück. Diese Naevi anaemici, welche uns zuerst als eine Rarität erschienen, sind, nachdem unsere Aufmerksamkeit einmal darauf gelenkt war, ziemlich häufig von uns beobachtet worden, wenn auch vorwiegend in der kleineren Form und besonders an der Vorderfläche, seltener an der Hinterfläche des Rumpfes, wobei erwähnt sein mag, daß gelegentlich um einen größeren Fleck sich kleinere gruppieren.

Bei der Abwesenheit jeglicher anatomischer Grundlage zur Erklärung dieser eigenartigen Erscheinung sind außer von Voerner selbst auch von Fischer, Bruner und Stein einige Versuche ausgeführt worden, um eine Klärung über die Frage der Entstehung dieser circumscripten angeborenen Hautanaemie herbeizuführen. Diese Versuche, auf welche ich im einzelnen hier nicht eingehen will, haben im wesentlichen Folgendes ergeben: Durch Stauung ist es möglich, die Anämie der Haut völlig oder bis zu einem gewissen Grade aufzuheben. Nach Aufhören der Stauung verschwindet die Blutfüllung wieder und macht der Anämie Platz. Durch mechanisches Reiben z. B. mit einer Bürste tritt der Naevus anaemicus meist sehr deutlich hervor, indem die umgebende Haut sich stark rötet, er aber blaß bleibt. Allerdings kann man gar nicht so selten beobachten, daß bei sehr starkem Reiben auch partieweise Rötungen im Bereiche des Naevus anaemicus auftreten. Wir haben vermittelst der Quarzlampe ein Erythem und Dermatitis erzeugt, welche sich nicht nennenswert von der der gesunden Umgebung unterschied. Stein beobachtete eine Maserneruption im Bereich des Naevus mit völlig normaler Blutfüllung. Im Gegensatz zu diesen Beobachtungen positiver Art verdient hervorgehoben zu werden, daß Voerner ebenso wie ich in mehreren Fällen feststellen konnte, daß bei diffusen Hautrötungen aus inneren, nervösen Gründen der Naevus vollkommen blaß blieb inmitten der stark geröteten Haut. Aus allen diesen und noch einigen anderen mit Morphiuminfiltration usw. besonders von Stein angestellten Versuchen scheint hervorzugehen, daß alle diejenigen Reize, welche auf die Gefäßmuskulatur direkt wirken oder einfach mechanisch die Gefäße ausdehnen, eine Blutfüllung im Bereich des Naevus erzeugen können, während Reize, die durch Vermittlung des Nervensystems auf die Gefäße wirken, versagen, so daß hierdurch die zuerst von Fischer ausgesprochene Hypothese, daß es sich um eine angeborene Anomalie der Gefäßnerven handele, diese Bildung am besten erklärt. Es würde sich dann um ein Fehlen oder eine Unterbildung der Vasodilatatoren handeln. Voerner hat sich sogar schon bemüht, diesen Gedanken in seiner zweiten Arbeit weiter auszubauen; ich werde nachher noch darauf zurückkommen. Soweit es sich also um einfache Naevi anaemici handelt, können wir diese Erklärung akzeptieren, wenngleich sie bis



jetzt anatomisch noch nicht erwiesen ist. Nun habe ich aber bereits vorher erwähnt, daß diese Naevi sich gar nicht so selten mit kleineren telangiektatischen Naevis kombinieren. Besonders auffallend ist aber die Kombination von sehr großen Naevis anaemicis mit sehr ausgedehnten teleangiektatischen Naevis. Während wir in ersterem Falle noch von irgendwelchen Zufälligkeiten reden können, zwingt uns der letztere Befund dazu, für beide anatomisch und physiologisch so differenten Anomalien eine gemeinsame Ursache zu suchen, besonders wenn, wie in dem einen meiner Fälle anämische und telangiektatische Partien wahllos durcheinander geschüttelt sind. Es ergeben sich bei der Betrachtung solcher Fälle und dem Versuch ihrer Erklärung allgemeine Gesichtspunkte für die Entstehung der Gefäßnaevi, welche von der bisherigen Erklärung doch etwas abweichen und mir deshalb der Mitteilung wert erscheinen, dies hier umsomehr, als ja bekanntlich unser verehrter Jubilar zuerst auf eine bestimmte Form der Gefäßnaevi, den Unnaschen, in der Mitte des Nackens lokalisierten Naevus, die Aufmerksamkeit gelenkt hat.

Fall 1. Es handelt sich um einen 23 Jahre alten Mann, der am 3. VI. 1912 zu uns mit einer Folliculitis barbae kam und als Nebenbefund einen Naevus anaemicus aufwies, der sich mit einem Naevus telangiektaticus kombinierte. Der Naevus anaemicus beginnt etwa in der Höhe des ersten Brustwirbelfortsatzes und erstreckt sich ca. bis zum Schluß der Brustwirbelsäule, wesentlich auf der linken Seite des Rückens verlaufend und nur in seiner oberen Hälfte die Mittellinie nach rechts überschreitend, geht dann nach abwärts bis etwa zum dritten Lendenwirbel und ist hier in seiner größeren Ausdehnung links neben dem Lendenwirbel lokalisiert; rechts reicht er etwa bis zu einer Senkrechten, die vom unteren Scapularwinkel nach abwärts gezogen wird, links etwa bis zwei Querfinger breit von der hinteren Axillarlinie. Die Grenzen dieses Naevus anaemicus sind scharf gegen die benachbarte gesunde Haut abgesetzt. Sie sind meistens unregelmäßig gezackt und nur links unten etwas regelmäßiger lineär gestaltet. Dieser Naevus anaemicus ist nun verbunden mit einem ziemlich ausgedehnten strichförmigen telangiektatischen Naevus, welcher in der Hauptsache an der linken Seite des Kopfes und des Rumpfes verläuft. Er beginnt ca. zwei Finger breit oberhalb des Scheitels, dicht denselben streifend, erstreckt sich dann nach links bis an die linke Ohrmuschel und zieht abwärts in zackiger Begrenzung bis an den oberen Rand des Sternocleidomastoideus. Dann geht er fast senkrecht abwärts bis an den hinteren Rand dieses Muskels wendet sich nochmals rechtwinklig nach innen und biegt dann etwa in Höhe des letzten Halswirbels senkrecht nach aufwärts um, überschreitet ein wenig die Mittellinie, um dann am Scheitel zu endigen. Er ist dann durch gesunde Haut von dem etwas weiter abwärts liegenden Naevus anaemicus getrennt, aber dann, gewissermaßen in der Fortsetzung seiner Längsachse, finden sich etwa zwischen dem dritten und letzten Brustwirbeldorn in der Mitte drei telangiektatische Naevi, die durch anämische Partien getrennt sind, scharf aber unregelmäßig begrenzt, in ihren Ausläufern sich in das anämische Gebiet verlieren und in ihrer Fläche son kleinsten anämischen Bezirken durchsetzt sind. Der oberste dieser Herde vt etwa daumenballengroß, der daruntergelegene etwa ein Drittel kleiner und der unterste eben angedeutet. Außerdem finden sich an der lateralen Begrenzung der unteren linken Hälfte des Naevus anaemicus einige kleinste Telangiektasien.



Noch bemerkenswerter ist der 2. Fall. Es handelt sich um einen 25 Jahre alten Mann, der mit einer frischen Lues auf die Station kam. Abgesehen von dieser Affektion hatte der Patient ein ausgedehntes Feuermal, das sich, soweit er sich erinnert, nicht verändert hat. In seiner Familie (er hat 5 gesunde Geschwister) ist ähnliches nicht zur Beobachtung gelangt. Den Befund dürfen wir als Veränderungen in Form von Naevus anaemicus und Naevus telangiektaticus und Übergänge zwischen beiden Veränderungen ansprechen. Befallen davon sind Gesicht, behaarter Kopf, Hals, rechter Ober- und Unterschenkel von oben nach unten, vorn und hinten bis zur Lendengegend. Am stärksten befallen ist der Rumpf an der Vorder- und Hinterfläche, die Schulterregion und die oberen Extremitäten. Normale Hautpartien wechseln mit telangiektatischen und anämischen ab. Die telangiektatischen Partien breiten sich vielfach in dicken Schichten aus und zeigen unregelmäßige Begrenzung. Dadurch, daß an einzelnen Stellen telangiektatische Haut in die normale hineingesprenkelt und in anaemische Stellen sozusagen hineingewachsen ist, bekommt die affizierte Haut ein ganz buntes Aussehen. Dabei ist die Färbung an den dickeren Stellen der Epidermis an den Handtellern schwächer. Auf der rechten Brustseite dehnen sich reichliche telangiektatische Stellen einige Zentimeter vom seitlichen Sternalrand beginnend bis zur Schulterregion, nach dem Rücken über die Clavicula, von der Schulter abwärts bis zum Oberarm aus, in zerstreuten Partien am Oberarm beginnend, dann teils flächenhaft konfluierend, teils normale Haut zwischen sich lassend. Die Telangiektasien in der Nähe der rechten Brustwarze erstrecken sich nach der Bauchgegend abwärts in mehreren Abstufungen, die allmählich in die benachbarte Haut übergehen, teils an anaemische Partien dieser Region anstoßend. Auf der rechten Rückenhälfte verläuft, ausgehend von der Vert. prominens, ein etwa dreieckig gestaltetes anaemisches Feld bis zur Schultergelenksgegend und zum äußeren Rand der Scapula, nach abwärts bis etwa unter die Mitte der Scapula. Diese anämische Partie ist unregelmäßig umsäumt von telangiektatischen Stellen, die bis in das anaemische Feld hineinreichen. Die linke Brustseite wird vollständig von einem anämischen Feld bedeckt, das bis an den Hals reicht und auf das anämische Feld auf der linken Rückenseite übergreift. An der linken Schulterregion geht es allmählich in die gesunde Haut über. Nach abwärts schließen sich auf der linken Bauchseite unregelmäßige Telangiektasien an, die teils von gesunder Haut, teils von anämischer Haut durchsetzt sind. Die Bauchhaut rechts von der Linea alba sieht bis auf wenige minimale Telangiektasien normal aus. Die linksseitige telangiektatische Partie schließt ziemlich scharf an der Linea alba ab. Die linke Rückenhälfte weist bis etwas unterhalb der Scapula ein dreieckig gestaltetes, zum Teil mit gesunder Haut durchsetztes anämisches Feld auf, das ca. 3 Querfinger breit neben der Wirbelsäule abschließt, am Rande einige Telangiektasien aufweist, und nach außen bis fast an die hintere Axillarlinie reicht. Nach unten zu schließt sich bis an die Dorn fortsatzlinie nach innen, nach außen bis an die hintere Axillarlinie reichend, eine telangiektatische Partie an, die vielfach von gesunder Haut unterbrochen ist. Nach abwärts verliert sie sich in die Kreuzbeinregion. Über die Arme verlaufen flächenhafte Telangiektasien, wobei die Streckseiten weniger als die Beugeseiten befallen sind. Am rechten Arm reichen diese Veränderungen dorsalwärts ungefähr bis zu den Grundphalangen der Finger, palmarwärts ungefähr bis zu den Metakarpi. Der linke Arm ist im ganzen weniger befallen als der rechte. Hier treten die Telangiektasien mehr auf der Streckfläche in Erscheinung, insbesondere ist hier die Ulnarseite des Unterarms und der Hand befallen. Die Oberarmhaut ist weniger befallen, nur kleine teleangiektatische Inseln, teils langgestreckt, teils punktförmig, finden sich dort. Die Telangiektasien gehen an der Dorsalfläche der Finger bis zu



den Endphalangen, dieselben ganz oder fast bedeckend. Der 3. und 5. Finger ist am meisten befallen, der Daumen fast völlig frei. Die Palmae manus sind beiderseits sehr stark verändert, durch die Dicke der Haut tritt dies aber weniger in Erscheinung.

Vorderansicht von Fall 2. Die dunklen Partien stellen Telangiektasien dar, die ganz hellen Naevie anaemici, die mittlere Färbung gehört der normalen Haut an.

Das rechte Bein ist ganz frei, am linken finden sich an der Innenfläche des linken Oberschenkels, ferner im Bereich der Patella, der inneren Knöchelgegend, des Fußrückens und der 1.—3. Zehe teils strichartige, teils flächenhafte Telangiektasien. Wir sehen also, daß es sich um einen über fast den ganzen Körper erstrecken-



den, riesenhaften telangiektatischen Naevus handelt, der wesentlich an der Vorder- und Rückenfläche des Rumpfes von kleineren und sehr großen unregelmäßigen anämischen Partien und normaler Haut durchzogen wird. Alle drei Formen von Hautpartien gehen, teils unvermittelt, teils ganz allmählich ineinander über, so daß wir also durcheinander gewürfelt haben:

Haut mit normaler Gefäßbildung,

Haut mit Hypoplasie in dem in der Einleitung angegebenen Sinne des Naevus anaemicus und starker Hyperplasie und Erweiterung der Hautgefäße.

Wenn ich nach der Schilderung dieser beiden ausgedehnten Naevi anaemici, die mit großen telangiektatischen Naevis kombiniert sind, auf meine einleitenden Bemerkungen zurückgreife, so habe ich dort hervorgehoben, daß für den einfachen Naevus anaemicus die Erklärung einer nervösen Entstehung durch Fehlen oder Unterbildung der Vasodilatatoren mit den Erscheinungen und Experimenten sich sehr gut in Einklang bringen läßt; denn alle diejenigen Reize, welche an der Gefäßmuskulatur selbst angreifen, sei es vorübergehender, sei es länger dauernder Art, können zu einer mehr oder weniger starken Füllung der Gefäße und einem Verschwinden des Naevus führen, dagegen Reize, welche durch Vermittlung des Nervensystems die Gefäße treffen und in der normalen Haut zu einer Gefäßdilatation führen, versagen im Naevus anaemicus. Voerner erörtert die Frage, in welchem Gebiet des Neurons die Störung wohl anzunehmen sei und kommt zu dem Schluß, daß wohl in den nervösen Apparaten der Gefäße selbst die Mißbildung liegen müsse, und es unwahrscheinlich sei, daß sie zentraler lokalisiert sei. Wenn wir nun diese Erklärung, welche alle Erscheinungen unserem Verständnis näherbringen, für den Naevus anaemicus akzeptieren, so entsteht die Frage, wie das gleichzeitige Vorhandensein kleinerer und vor allem größerer Telangiektasien zu erklären sei. Die enge Verbindung beider Formen, wie sie besonders unser letzter Fall aufweist, der Übergang beider ineinander, machen es doch wahrscheinlich, daß wir nicht verschiedene Ursachen für die Entstehung beider Naevusformen, wenn sie kombiniert sind, annehmen können — besonders bei der Abwesenheit sonstiger Mißbildungen — sondern daß wir eine prinzipielle Ursache für die beiden so diametral verschiedenen Naevusformen supponieren müssen, d. h. daß wir auch für die telangiektatischen Naevi eine Mißbildung der Gefäßnerven und zwar der Vasoconstrictoren annehmen müßten.

Nur eine Schwierigkeit ergibt sich bei diesem Erklärungsversuch: beim Naevus anaemicus handelt es sich um ein durch die Mißbildung der Gefäßnerven hervorgerufenes physiologisches Phänomen. Die Gefäße selbst sind in Größe und Zahl normal vorhanden, es besteht keine nachweisbare anatomische Veränderung. Bei den Telangiektasien dagegen handelt es sich nicht nur um stark erweiterte, sondern um zahlreiche neugebildete Gefäße. Läßt sich diese anatomische Ver-



änderung mit der Mißbildung der Gefäßnerven erklären? Ich glaube, daß das möglich ist. Wir wissen aus der Zeit des völlig ausgebildeten Organismen, daß nach Unterbindung arterieller Gefäße ein Kollateralkreislauf mit Neubildung der Gefäße stattfindet.

Wir wissen ferner, daß, wenn bei entzündlichen Vorgängen die Gewebsformation in ihrer biologischen Beschaffenheit sich mehr dem embryonalen Zustande nähert, Neubildung von Gefäßen stattfinden kann. Es ist deshalb nicht absurd, diese Erfahrungen auf die teleangiektatischen Naevi zu übertragen, besonders insoweit sie sich mit anämischen Naevis kombinieren. Wenn im fötalen Leben durch Fehlen der gefäßverengernden Nerven die neugebildeten Gefäße dauernd weit bleiben, infolgedessen ein stärkerer Blutzustrom stattfindet, so kommen die befallenen Blutgefäße unter ähnliche Bedingungen, wie sie vorher für den voll entwickelten Organismus erwähnt wurden; und es ist begreiflich, daß besonders in dieser Zeit der Entwicklung des Organismus, in welcher das Proliferationsvermögen im fötalen Leben ein ungeheures ist, es nicht nur zu einer Erweiterung, sondern auch zu einer Neubildung von Gefäßen kommen kann. So würde also durch das Fehlen oder eine Unterbildung der Vasoconstrictoren sich die Entstehung der telangiektatischen Naevi erklären lassen. Daß bei den Naevusformationen dasselbe Prinzip in verschiedenen Gebieten durcheinander greift, ist uns ja sonst auch bekannt; und es würde unseren sonstigen Erfahrungen auch nicht widersprechen, daß, wenn wir für die vorliegende Naevuskombination, ausgehend von der Erklärung der anämischen Naevi, eine Mißbildung der Gefäßnerven als den wahrscheinlichen Grund überhaupt heranziehen, wir für die eine Naevusform, die anämische, eine Unterbildung der Vasodilatatoren, und für mit diesen kombinierten telangiektatischen eine Unterbildung der Vasoconstrictoren supponieren. Hieraus würde resultieren, daß sowohl der Naevus anaemicus, wie der mit diesem kombinierte Naevus telangiektaticus gewissermaßen eine sekundäre Naevusform darstellt, welche lediglich die Folge einer primären, im Nervensystem gelegenen Anomalie, eines primären Nervennaevus ist, so daß hiermit der Begriff eines primären und sekundären Naevus sich aus den vorliegenden Beobachtungen würde ableiten lassen. Ob wir berechtigt sind, auch für die isoliert vorkommenden telangiektatischen und sonstigen Gefäßnaevi diesen nervösen Entstehungsmodus anzunehmen, muß natürlich in suspenso bleiben. Ob hier überhaupt eine einheitliche Ursache anzunehmen ist, erscheint bei der verschiedenen Form und Lokalisation nicht wahrscheinlich. Immerhin läßt es sich nicht von der Hand weisen, daß ebenso, wie es sehr viele isolierte Naevi anaemici gibt, die nun doch mit größter Wahrscheinlichkeit als neurogen aufzufassen sind, auch isolierte Feuermäler in ähnlicher Weise entstanden sein können. Ich möchte



erwähnen, daß ich bei 2 Fällen von Naevus telangiektaticus versucht habe, experimentell der Frage, ob hier die Vasoconstrictoren fehlen, näherzutreten. Ich injizierte bei 2 Fällen von reinen Telangiektasien an mehreren Stellen $^1/_2$ ccm Adrenalinlösung 1 : 100 000, die ja in der normalen Haut durch Vasoconstriction Anämie erzeugt. Dieser Effekt blieb bei diesen Versuchen aus, während durch eine Erfrierung mit Aethylchlorid anscheinend eine Anämisierung stattfand, durch Tauchen in sehr kaltes Wasser die Naevi äußerlich eine mehr cyanotische Farbe annahmen.

Die Versuchszahl ist viel zu gering, um ein allgemeines Urteil zu ermöglichen, ich führe sie nur zur Ergänzung meiner obigen Ausführungen an, um zu weiteren Versuchen nach dieser Richtung anzuregen.

Historisch dürfte es nicht ohne Interesse sein, zu bemerken, daß bereits im Jahre 1872 Theodor Simon ein Feuermal im Gesicht zurückführte auf eine intrauterine Mißbildung der vasomotorischen Nerven. Im großen und ganzen ist die nervöse Entstehung der Gefäßnaevi bis jetzt nicht nennenswert diskutiert worden; und ich glaube doch, daß gerade die geschilderten Kombinationen der anämischen und telangiektatischen Naevi uns veranlassen müssen, in dieser Richtung die Gefäßnaevi weiter zu erforschen, besonders auch nach der anatomischen Richtung, weil wir hierbei ja eventuell wichtige Aufschlüsse über die Verteilung der für die Hautpathologie so wichtigen Vasomotoren erhalten können.

Zum Schluß kann ich es mir schließlich doch nicht versagen, wenn es auch unwissenschaftlich erscheinen dürfte, auf den Volksglauben hinzuweisen, der besonders für die Feuermäler ein Versehen während der Gravidität heranzieht, d. h. als Ursache der Entstehung eine durch einen plötzlichen auf das Nervensystem erfolgenden Eindruck und durch Vermittlung des Nervensystems hervorgerufene Störung. Der Volksglaube ist ja doch manchmal der Wissenschaft etwas vorausgeeilt. Ich verweise nur auf die Beobachtung, daß bei Bestehen vieler Warzen die Entfernung einer zum Verschwinden aller führt, eine Beobachtung, die ja durch einige gute Mitteilungen zuverlässiger Ärzte verifiziert worden ist. Nun, für das Versehen, welches im Volksglauben eine so große Rolle spielt, fehlen uns bislang irgendwelche beweisenden greifbaren Anhaltspunkte. Zurzeit muß man annehmen, daß die oft bizarre Form der Feuermäler die Phantasie des Volkes nach dieser Richtung hin gewissermaßen in Bewegung gesetzt hat. Immerhin ist diese ganze Frage des Versehens während der Schwangerschaft von ganz ernsthaften Forschern in den Bereich der Möglichkeit gezogen worden. Erst jüngst hat in einem eingehenden Aufsatz im Archiv für Eugenik Rohleder die Frage an der Hand der vorliegenden Literatur behandelt; und ich zitiere aus dieser seiner interessanten Arbeit nur, daß ganz ernsthafte



Forscher wie Ernst v. Baer, Johannes Müller, Bischoff, Lietzmann, Goethe u. a. sich mit dieser Frage befaßt haben. Etwas Greifbares und sicher Beweisendes liegt, soweit ich aus dieser Arbeit entnehmen kann, für den Volksglauben nicht vor. Rohleder glaubt, daß die Möglichkeit bestünde, daß es sich beim „Versehen" der Graviden um eine Art psychischer Imprägnation handele, die dann durch Vermittlung des Nervensystems organische Veränderungen hervorbrächte, also etwas Ähnliches, wie in neuerer Zeit manche bei Hysterischen entstandenen organischen Hautläsionen, auch der Herpes zoster, von einigen Autoren gedeutet werden. Bislang aber muß man sagen, daß alle diese Erwägungen zurzeit noch bedeutend weniger wie Mutmaßungen sind; und ich führe diese Mitteilungen zunächst nur an, um alles zu erwähnen, was zur Hypothese der nervösen Entstehungsweise der anämischen und telangiektatischen Naevi irgendwie in Beziehung gebracht werden kann.

Literatur.

Theodor Simon, Über Nervennaevi. Dieses Archiv 1872. — Voerner, Über Naevus anämicus. Dieses Archiv. 1906. **82.** — W. Fischer, Über Naevus anaemicus. Dieses Archiv **96.** 1909. — Robert Stein, Über Naevus anaemicus. Dieses Archiv **101.** 1910. — E. Bruner und A. Buschke, Naevus anämicus. Ikonographia Dermatologica Fasc. VII. — Voerner, Zur Kenntnis des Naevus anaemicus. **121.** 1915. — Rohleder, Das „Versehen der Schwangeren". Arch. f. Frauenk. u. Eug. **6.** Heft 1—2.



Historisches über Unnas Streptobacillus.
(Eine Legendenbildung im 20. Jahrhundert.)

Von
Ernst Delbanco (Hamburg).

(Aus dem dermatol. Ambulatorium der Drs. Delbanco, Haas u. Zimmern.)

In der Mitte der 90er Jahre des vorigen Jahrhunderts wurden gleichzeitig von verschiedenen Forschern im Eiter des weichen Schankers Mikroorganismen beschrieben, teils Kokken, teils Bacillen, welche die Infektionsträger sein sollten. Besonders in Italien blühten diese Studien; Princo Ferrari[1]) und Mannino[2]) beschrieben einen derartigen Bacillus, de Luca[3]) einen Mikrokokkus. Gleichzeitig trat in Deutschland Finger[4]) mit der gegenteiligen Behauptung auf, daß das lokale weiche Geschwür keinen spezifischen Erreger besäße, sondern daß die gewöhnlichen Eiterkokken unter günstigen Umständen die weichen Geschwüre der Genitalien erzeugten.

Diese sich widersprechenden Angaben hielten sich eine Zeitlang die Wage. In Deutschland war aber die Autorität von Finger so groß, daß die italienischen Befunde von spezifischen Erregern des weichen Schankers keinen Boden faßten. Diese erste Periode des strittigen Problems dauerte 7 Jahre von 1885 bis 1892. In sie hinein fiel noch die Arbeit von Ducrey[5]) (1889), die bedeutendste unter den italienischen Arbeiten der ersten Periode. Auch diese Arbeit änderte an der Sachlage nichts, obwohl sie sich weit über die erstgenannten Arbeiten an wissenschaftlichem Wert erhob. Ducrey ging experimentell vor und konnte durch Anlegen von Serien von Impfschankern an verschiedenen Per-

---

[1]) Princo Ferrari, Il bacillo del Ulcera molle. Accord, Giornia, 2. Juli 1885.

[2]) L. Mannino, Nouvelles recherches sur la pathogénie du bubon, qui accompagne le chancre mou. Annales des dermatol. 1885, S. 490.

[3]) De Luca, Il micrococco del Ulcera molle. Gazzeta d'Ospedali, Nr. 38—41, 1886.

[4]) Finger, Die Diagnose der syphilitischen Initialsklerose und der lokalen kontagiösen Helkose. Vierteljahrsschr. f. Dermatol. 243, 439. 1885. — Ders., Naturf.- u. Ärzteversammlung, Straßburg. (Ref. Monatshefte f. prakt. Dermatol. 1885, S. 382.)

[5]) Ducrey, Experimentelle Untersuchungen über das Kontagium des weichen Schankers. Internationaler Kongreß für Dermatologie und Syphilis. Paris 1889. (Ref. Monatshefte f. prakt. Dermatol. 1889, S. 221.)



sonen bis zur 15. Generation eine derartige Reinigung des Schankersekrets erzielen, daß er schließlich mit natürlichen Reinkulturen den Schanker übertragen konnte. Aber unter dem Einfluß der Wiener Schule blieb auch diese Arbeit unbeachtet. Ein so ausgezeichneter Kenner der venerischen Krankheiten wie Rudolf Bergh[1]) konnte noch 1890 schreiben: „Davon ganz abgesehen, daß es bisher noch sehr zweifelhaft ist, ob eine spezifische Bakterie im sogenannten venerischen Geschwüre vorkommt."

Auch Welander[2]) erhob schwere Bedenken gegen die Beweiskraft der Bacillen im Eiter, sprach ihnen jeden Wert ab. Ebenso Indien und Strauss[3]). Und im Jahre 1892 faßte Finger[4]) in seinem Lehrbuch über die Geschlechtskrankheiten seine 1885 verfochtene Lehre noch einmal mit folgenden Worten zusammen:

„Und so sind wir denn heute zu der Überzeugung gekommen, daß der weiche Schanker nur das Produkt der Eiterübertragung darstellt, jeder Eiter unter günstigen Bedingungen an jedem Individuum Geschwüre erzeugen könne, die in Generationen verimpfbar sind, dem weichen Schanker also ein einziges spezifisches Virus nicht zukommt, derselbe vielmehr durch verschiedenen Eiter, also dessen Erzeuger, die Eiterkokken, bedingt werde.

Dieser Überzeugung, die am Kontinent noch wenig geteilt wird, in England und Amerika aber durch Beamstead, Taylor, Cooper bereits seit mehreren Jahren vertreten und erwiesen wurde, kann ich mich nach eignen Erfahrungen und Versuchen vollkommen anschließen. In neuster Zeit ist wohl von Ducrey ein Bacillus, der als Virus des weichen Schankers anzusehen wäre, im Eiter in Generationen gezüchteter Schanker nachgewiesen worden. Züchtung und Impfung stehen aber noch aus."

Diesen Tatbestand muß man sich vor Augen halten, um den plötzlichen Umschlag der öffentlichen Meinung in bezug auf den Ducreyschen Bacillus richtig zu würdigen, welcher durch die kurze, nur 6 Seiten lange (!) Mitteilung Unnas im selben Jahre 1892: „Der Streptobacillus des weichen Schankers" erfolgte.

In Deutschland war Unna der einzige gewesen, welcher den überragenden Wert der Untersuchungen von Ducrey erkannte und, da er voraussah, daß dieselben, wenn sie nicht in deutscher Sprache erschienen, in Deutschland ganz unbeachtet bleiben würden, wandte er sich persönlich an Ducrey und forderte ihn auf, das Ergebnis seiner Untersuchungen noch einmal in deutscher Sprache zu publizieren, worauf Ducrey[5]) auch bereitwillig einging.

[1]) R. Bergh, Über Herpes menstrualis. Monatshefte f. prakt. Dermatol. 1890, 1, 10.

[2]) Welander, Dieses Archiv. 1891, S. 403.

[3]) Indien u. Strauss (s. Colombini, folgende Seiten).

[4]) Finger, Lehrbuch der Geschlechtskrankheiten. 1. Aufl.

[5]) A. Ducrey, Experimentelle Untersuchungen über den Ansteckungsstoff des weichen Schankers und über die Bubonen. Monatshefte f. prakt. Dermatol. 1889, S. 387.



Unna war immer ein Verfechter der spezifischen Eigenart des weichen Schankers gewesen. Die vor Ducrey erhobenen Befunde genügten ihm allerdings auch nicht als Erreger, wohl aber die von Ducrey durch Reinzüchtung an Patienten gewonnene Bacillenart. Denn es machte ja schließlich keinen Unterschied, ob diese Reinzüchtung auf totem Nährboden außerhalb des Patienten oder auf der Haut von Patienten selbst stattgefunden hatte.

Seit dieser Zeit (1889—1892) stand es für Unna unzweifelhaft fest, daß der weiche Schanker das Produkt einer bakteriellen Invasion sei und daß wir den Ducreyschen Eiterbacillus als solchen anerkennen müssen.

Da trat im Jahre 1892 ein Ereignis ein, welches Unna selbst mitten in die Bearbeitung des Schankerproblems hineinzog. Er arbeitete damals an der Abfassung des Schankerkapitels in seiner Histopathologie und hatte die hohe Freude und Genugtuung, einen ganz eigenartigen, bis dahin noch von niemandem gesehenen Bacillus in dem Schankergewebe selbst mittels einer neuen Färbemethode (pol. Methylenblaulösung-Glycerinäthermischung) zu entdecken; er fand den Bacillus, wie er zu sagen pflegte, „bei der Arbeit“ und konnte gleichzeitig zeigen, daß seine histologisch nachweisbaren Wirkungen auf die Haut aufs beste mit den klinischen Eigenschaften des weichen Schankers übereinstimmten. So unterlag es für Unna vom ersten Augenblick der Entdeckung keinem Zweifel, daß hier der lange gesuchte Bacillus ulceris mollis wirklich gefunden war.

In den Tagen dieser folgenschweren Entdeckung, als Unna seinen Schülern den Befund gerade demonstrierte, meldete sich ein junger Kollege aus den Vereinigten Staaten, Dr. Pusey, um das Laboratorium zu sehen und Unna um eine Empfehlung an die Pariser Dermatologen zu bitten: „Ich kann Ihnen eine eigene Art von Visitenkarte mitgeben“, antwortete Unna lächelnd, indem er ihm das demonstrierte Präparat mit den schönsten Bacillenketten gab. „Ich bin sicher, daß Sie dieses Präparat bei meinen Pariser Kollegen gut einführen wird.“

In der Tat demonstrierte Dr. Pusey in der Sitzung der Société française de Derm. et Syph. vom 9. Juni 1892 den Unnaschen Bacillus des weichen Schankers, nachdem Emile Vidal den mitgesandten Bericht verlesen hatte. Der von Wickham verfaßte Sitzungsbericht sagt darüber folgendes:

„Die Verlesung des Schriftstückes ruft in der Versammlung allgemeines Aufsehen hervor. Einzelne Mitglieder wollen mit ihrer Ansicht zurückhalten, bis sie die eingesandten Präparate gründlicher geprüft haben. Fournier wünscht, es möge recht bald gelingen, den Mikroben zu kultivieren, um durch Impfversuche feststellen zu können, ob es sich wirklich um den dem weichen Schanker eigentümlichen Mikroben oder um einen x-beliebigen anderen handelt, der sich zufällig beim weichen Schanker findet. Hallopeau hält es für sehr wahrscheinlich,



daß der Mikrobe, von dem Ducrey 1889 auf dem Kongreß für Dermatologie gesprochen hat, und der von Unna in seinen Schnitten gefundene Bacillus identisch sind."

Mit dieser Pariser Demonstration beginnt die zweite Periode des Problems. Durch die epochemachende Entdeckung Unnas war dasselbe auf eine ganz neue Grundlage gestellt. Es wird häufig übersehen, daß es sich bei derselben um etwas ganz anderes handelt wie bei vielen Krankheiten, bei denen nur die Existenz eines schon gezüchteten Mikroorganismus im Gewebe sichergestellt wird. Diese Entdeckung gab mit einem Male viel mehr. Zunächst eine besondere, bis dahin völlig neue Wuchsform eines Bacillus, die ebenso konstant wie leicht und sicher erkennbar, sofort vor der viel umstrittenen Wuchsform des Eiterbacillus des weichen Schankers einen natürlichen Vorsprung erhielt. Diese Wuchsform ist später nie bestritten oder angezweifelt worden; sie galt von Anfang an als das Modell des Schankerbacillus, nach welchen die verschiedenen Bacillenbilder des Eiters und der Kulturen zu beurteilen waren, nicht umgekehrt.

Sodann zerstreuten die Unnaschen Bilder seines Kettenbacillus mit einem Male das Dunkel, welches bis dahin über der Entstehung des weichen Schankers geherrscht hatte. Eine gewöhnliche Eiterpustel und ein gewöhnliches Geschwür, mit dem das Ulcus molle früher zusammengeworfen wurde, also gerade die Meinung, gegen welche Ducrey lange erfolglos ankämpfte, war für immer unmöglich gemacht. Das Einwachsen des Bacillus ins Gewebe erklärte alle verschiedenen Phasen des weichen Schankers von der in die Breite gehenden Oberhautpustel bis zum vertikal zerklüfteten Geschwür in durchaus befriedigender Weise, so daß plötzlich die ganze, bis dahin völlig dunkle Pathogenese des weichen Schankers klar vor Augen lag. In diesem Falle hatte wirklich einmal die menschliche Histologie mehr geleistet als das Tierexperiment.

Damals (1892), als von allen Seiten die Unnasche Entdeckung rasche Bestätigung fand, lag die Sache so, daß auch die bisherigen Zweifler und Gegner der Angaben Ducreys ihre Gegnerschaft aufgaben und sich mit dem Gedanken eines spezifisch bakteriellen Ursprungs des weichen Schankers vertraut machten. Schon allein hierdurch hatte Unna die stark angegriffene Position Ducreys mächtig verstärkt. Es konnte sich also eigentlich jetzt nur noch darum handeln, ob die beiden für den nun erkannten Bacillus gefundenen Formen, der Doppelpunktbacillus (oder Bacillus in Achterform) von Ducrey und der Kettenbacillus von Unna identisch waren oder nicht. Ganz leicht war diese Entscheidung allerdings nicht, denn nicht bloß der Fundort, sondern auch Form und Lagerung beider Bacillen



waren grundverschieden. Deshalb ließ Unna in seiner ersten Mitteilung[1]) die Frage noch offen.

Es wäre nun zu erwarten gewesen, daß Ducrey selbst in dieser Frage sich für oder wider die Identität entschied; denn für die Anerkennung seines Eiterbacillus war diese Identitätsfrage viel wichtiger als für den Gewebsbacillus von Unna, ja eigentlich allein für jenen von Wichtigkeit. Statt dessen aber schwieg Ducrey zunächst, während in Italien und mehr noch in Frankreich die Frage schon lebhaft erörtert wurde. Hierbei ist nicht immer mit der wünschenswerten Objektivität verfahren worden, welche Unnas erste Mitteilung auszeichnet. Nicolle[2]) in seiner These und Colombini[3]) in drei umfangreichen Arbeiten brachten die Legende auf, daß Unna die Identität beider Bacillen geleugnet habe, was ihm ja nie eingefallen ist. Sie hatten damit eine selbstgeschaffene Basis erlangt, von welcher aus sie, nur scheinbar mit Recht, Unna angreifen konnten. So sagt Nicolle in seiner Thèse (p. 17): „Nous pensons donc contrairement à l'avis de Unna, le bacille décrit par Ducrey est bien le bacille du chancre mou et qu'il doit porter son nom.“ In diesem Nachsatz, der sofort von Colombini aufgenommen wurde, leuchtet zum ersten Male in der bis dahin rein sachlich geführten Diskussion ein persönliches Moment auf, das besser vermieden worden wäre. Unna ging auf diese persönliche Note nicht ein. Er entschuldigte sogar das Versehen von Nicolle und Colombini mir der Annahme eines unzureichenden Sprachverständnisses. Wir erkennen aber daraus, daß gewisse Kreise in Frankreich und Italien, anstatt sich über die sachliche unerwartete Hilfe zu freuen, welche dem bis dahin wenig beachteten Bacillus Ducrey durch die Unnasche Entdeckung zuteil wurde, schon damals nur besorgt waren, der Name Ducrey könnte in der Ätiologie des weichen Schankers sich verlieren. Eigentlich wäre es nun Sache Ducreys selbst gewesen, den Fehler von Nicolle und Colombini von erster Stelle aus zu berichtigen, denn wir lernen aus einer Anmerkung in der nächsten Arbeit von Unna, daß Ducrey ihm 1894 in Neapel persönlich mitteilte, daß er selbst den Sachverhalt stets richtig aufgefaßt hatte. Aber Ducrey schwieg noch längere Zeit über die strittige Frage, welche inzwischen von mehreren Autoren, Rivière, Audry, Dubreuilh und Lasnet und besonders von Krefting in durchaus objektiver Weise, und zwar im

[1]) Unna, Der Streptobacillus des weichen Schankers. Monatshefte f. prakt. Dermatol. **14**, 485. 1892.

[2]) Quinquand u. Nicolle, Sur le microbe du chancre mou. Annales de dermatol. 1892, S. 818. — Nicolle, Recherches sur le chancre mou. Thèse de Paris 1893.

[3]) Colombini, Sul microbe dell' ulcera venerea. Comm. clin. delle matt. cutan. et gen. 1893; Sul rapporte dell' ulcus molle etc. Ebenda 1894. Nuove richerche sperimentale sullo Streptobacillo dell' ulcera venerea. Siena 1894.



Sinne der Identität beider Bacillen, bearbeitet wurde; nur Petersen entschied sich für die Nichtidentität.

Da endlich ergriff Unna, der inzwischen das Problem des Verhältnisses der beiden Bacillenformen nicht aus dem Auge verloren hatte, noch einmal die Feder in der Sache, nachdem er wieder, um volle Objektivität und Klarheit zu erreichen und jede persönliche Animosität auszuschließen, Ducrey gebeten hatte, gleichzeitig mit ihm ein abschließendes Resümee in der Frage abzugeben. Diesem Vorgehen verdanken wir die beiden im 21. Bande der Mon. f. prakt. Derm. 1895 erschienenen Arbeiten von Ducrey und Unna, in welchen sich beide Autoren für die Identität der von ihnen gefundenen Bacillenformen entschieden.

Ducrey machte sich die Identifizierung seines Bacillus mit dem Streptobacillus von Unna leichter als Unna. Er schreibt wörtlich:

„Überdies gewährt mir die Excision aller aufeinanderfolgenden Geschwüre die Möglichkeit eines vergleichenden Studiums der verschiedenen Erscheinungsserien des Bacillus im Sekrete und im Gewebe während der Übertragung von einem Geschwür auf das andere. Bei diesem Studium habe ich hinlänglich Gelegenheit gehabt, mich von der absoluten Identität der beiden Bacillenformen zu überzeugen. Übrigens hätte man dieses Resultat schon a priori erschließen können, da, wenn man im Sekret eines gereinigten weichen Schankers nur einer Bakterienart begegnet und in dem Gewebe desselben ebenfalls nur einer einzigen, beide Bakterien identisch sein müssen. Beide Organismen haben bacilläre Form, färben sich gut mit Anilinfarben und entfärben sich nach Gram. Hierzu kommt noch hinzu, daß die Disposition der Bacillen in Ketten, welche für gewöhnlich sehr deutlich im Gewebe hervortritt, auch im Sekrete nachgewiesen werden kann, zumal wenn das Präparat aus dem Gewebsdetritus angefertigt ist, welches den Grund der periodischen Vesicopustel bedingt. Endlich erscheint auch die Abrundung des Bacillenendes, welches deutlicher in den Sekretpräparaten und besonders bei isolierten Exemplaren hervortritt, auch bei den Ketten des Gewebes wie des Sekrets oft genug an einzelnen Bacillen, welche die Ketten beginnen und schließen."

Unna befaßt sich in seiner Abhandlung eingehend mit den einzelnen Differenzpunkten zwischen beiden Bacillen. Die Differenzen beziehen sich 1. auf die Größe, 2. auf die Struktur, 3. auf die Tingibitität beider Bacillenformen, 4. auf die Kettenform, 5. auf die Phagocytose. In allen 5 Punkten bestehen ganz erhebliche Unterschiede zwischen den beiden Bacillen. [Nicht recht verständlich, warum Fritz Fischer[1]) 1903 nur von einigen morphologischen Unterschieden spricht.]

Ad 1. Größe.

Unter Berücksichtigung der verschiedenen Fixierungen und Färbungen werden die von den einzelnen Autoren gefundenen und recht voneinander abweichenden Längen- und Breitenmaße des Eiterbacillus skizziert.

[1]) Fritz Fischer, Über Reinkultur von Ulcus-molle-Bacillen. Inaug.-Dissert. 1903. Berlin.

„Was die Länge betrifft, so stimmen die Angaben ja ziemlich gut überein; von einem mittleren Maße (1,48 μ), welches Ducrey angab, sind alle Autoren auf die von mir gegebene Grenzbestimmung: $1\,^1/_4$—$2\,\mu$ übergegangen. Da, was Ducrey ja noch nicht mit Sicherheit wissen konnte, aber was notwendig aus der Kettenform hervorgeht, der Streptobacillus des Gewebes sich durch Querteilung vermehrt, so hat eine einheitliche Längenbestimmung auch wenig Wert. Ich fand, daß an den Bacillen von über $2\,\mu$ Länge schon eine feine quere Lücke als Andeutung der Teilung auftrat, und daß die kleinsten, scharf geteilten, in sich homogenen Einzelsegmente etwa $1^1/_4\,\mu$ maßen. Daher bestimmte ich die Länge des einzelnen Kettenbacillus zu $1^1/_4$—$2\,\mu$. Die allgemeine Annahme dieses Längenmaßes auch für Ducreys Eiterbacillus ist ja für die Identitätslehre erfreulich, aber ich muß gestehen, daß ich den Ducreyschen Eiterbacillus mit endständiger Färbung niemals länger als $1^1/_2\,\mu$ gefunden habe, wie Ducrey es seinerzeit richtig angegeben hat. Der Eiterbacillus ist eben gedrungener, der Gewebebacillus gestreckter.

Wichtiger ist die Breitenbestimmung, und hier finden sich entschiedene Differenzen, die nicht durch einfache Kombination der verschiedenen Maße als Grenzwerte aus der Welt zu schaffen sind. Die Angabe von Krefting für den Eiterbacillus (0,5—1,0 μ) halte ich unter allen Umständen für suspekt, da einerseits ein Wachstum in die Breite bei diesem Bacillus nicht konstatiert ist, andererseits im Eiter andere und dickere Bacillen vorkommen. Ich habe den Gewebsbacillus wiederholt gemessen und bin immer wieder auf die Bestimmung der Breite zu 0,25—0,3—0,4(!) μ zurückgekommen. Ich stimme den übrigen Autoren bei, daß in der Tiefe des Geschwürbodens sich die feineren, nahe der Oberfläche die dickeren Formen befinden, wohlverstanden, am selben, mit polychromem Methylenblau nach meiner Methode gefärbten Schnitte, aber Ausnahmen von dieser Regel kommen für beide Regionen vor. Mir scheint, daß die Bacillen um so feiner werden, je länger die Ketten sind und je gestreckter sie verlaufen, d. h. wohl, je rascher sie, sich teilend, in die Länge wachsen.

Spätere Autoren, wie Fritz Fischer[1]), R. O. Stein[2]), Tomasczewski[3]) bringen — fast wörtlich — übereinstimmende Beschreibungen des „in äußerst verschiedenen Formen vorkommenden" Ducreyschen Eiterbacillus. Der in seiner äußeren Form sich weit mehr gleichbleibende, nur in seiner Länge auf Grund der Querteilung wechselnde Kettenbacillus hat nach dieser Richtung weit weniger Bearbeitung gefunden. Fritz Fischer sagt, daß seine Dicke im allgemeinen geringer als die des Eiterbacillus sei.

„Tatsächlich bestätigen diejenigen Autoren, welche sich Mühe geben, die von mir angegebenen Differenzen aus der Welt zu schaffen (Ch. Nicolle, Colombini, Dubreuilh und Lasnet), die Existenz dieser Differenzen und stimmen in dieser Hinsicht vollkommen mit mir überein. Die Differenzen sind aber nicht zu verwischen, sondern zu betonen, sie bilden ein wertvolles Symptom in der Entwickelung des Streptobacillus."

Ad 2. Struktur.

„Ducreys Eiterbacillus hat bekanntlich schön abgerundete Ecken, von meinem Gewebsbacillus habe ich die scharfen Ecken hervorgehoben. Alle nachfolgenden

[1]) a. a. O.

[2]) R. O. Stein, Ulcus molle. Handbuch in Kolle-Wassermann. 2. Aufl. 1913.

[3]) Tomasczewski, Ulcus molle usw. Handbuch v. Ehrmann, Finger, Jadassohn, Groß. 1912.

Autoren haben diese Differenz bestätigt, soweit es sich einerseits um den Eiter, andererseits um die tiefliegenden Ketten handelt. Selbst Ch. Nicolle gesteht zu: „Il est vrai qu'à une profondeur plus grande ces deux caractères cessent, les extrémités tendent à devenir cariées (surtout dans les chapolets)", wobei nur wieder das sonderbare Bestreben des Autors Ausdruck findet, die Struktur meiner Kettenbacillen des Gewebes durch Modifikation einzelner Symptome aus den Ducreyschen Eiterbacillen abzuleiten, während doch die Natur entgegengesetzt verfährt und die Eiterbacillen aus den Kettenbacillen entstehen läßt. Auch Colombini, Andry, Dubreuilh und Lasnet, wie schon früher Krefting und W. Petersen, stimmen mir in der Eckigkeit der Kettenbacillen durchaus bei. Ch. Nicolle, Colombini und Dubreuilh finden nun einen Übergang von einer Form zur anderen durch die von ihnen gemachte Beobachtung, daß die Ketten im Gewebe häufig ein letztes Glied mit abgerundeten Enden zeigen, während die Mittelglieder eckige Konturen aufweisen. Ich muß sagen, daß ich von diesem Symptom an den Ketten des Gewebes so wenig wie W. Petersen jemals etwas entdecken konnte, während ich es an den kurzen Ketten der Oberfläche, die in Auflösung begriffen sind, hier und da gesehen habe. Ich gebe daher wohl zu, daß die Eckigkeit des Streptobacillus verloren geht, sowie er sich in den Ducreyschen Bacillus umwandelt, und daß diese Umwandlung, wie jene Autoren es angeben, zuweilen schon in der oberflächlichsten Schicht des Geschwüres (nämlich bei der Auflösung der Ketten) vorkommt, aber ich bestreite wiederum durchaus, daß es sich dabei, wie Colombini ausdrücklich sagt, um eine Verunstaltung des Kettenbacillus handelt, welche — gegenüber dem Eiterbacillus — dadurch hervorgerufen wäre, daß die Fixationsmittel nicht genügend in die Tiefe des Gewebes einwirken könnten."

Und nach einer weiteren Auseinandersetzung mit den Autoren, welche die Strukturveränderung auf eine künstliche Verunstaltung zurückführen:

„Diese unter sich so widerspruchsvollen Hypothesen einer künstlichen Veränderung sind ganz unnötig. Die natürliche Differenz beider Bacillenformen besteht auch hier zu Recht. Ich sehe, wie alle genannten Autoren, trotzdem doch einen deutlichen Übergang von den scharfeckigen Kettenbacillen zu den abgerundeten Eiterbacillen, freilich nicht so allmählich, wie Colombini, und auch nicht irgendwie regelmäßig an den Kettenenden, wohl aber an einzelnen Ketten der Geschwürsoberfläche, wo überhaupt der Übergang der Streptobacillen in Ducreys Bacillen leicht zu studieren ist. Diese Abrundung des Kettenbacillus ist stets begleitet von einer Veränderung der tingiblen Masse des Bacillus und erklärt sich auch auf das einfachste durch diese. Sie wird uns mit ihr daher gleich wieder im folgenden Paragraphen begegnen[1])."

Ad 3. Die Tingibilität.

„Was nun die tinktoriellen Differenzen beider Bacillenformen betrifft, so sind diese ebenso interessant wie wichtig und werden glücklicherweise von allen Autoren bestätigt.

Der Ducreysche Bacillus ist ein exquisiter Doppelpunktbacillus. Man trifft innerhalb der Eiterkörperchen und auf denselben nur wenige homogen gefärbte

[1]) Fritz Fischer: „Die Kettenbacillen haben ausschließlich eckige Konturen." — Tomasczewski: „Die Kettenbacillen haben öfter ausschließlich eckige Konturen, aber auch dann zeigen diejenigen Stäbchen, welche die Ketten beginnen und schließen, abgerundete Ecken." — R. O. Stein äußert sich über diesen Punkt gar nicht.



Bacillen an; die meisten zeigen eine mittlere farblose Stelle und an dieser eine leichte seitliche Einschnürung (Ducrey), so daß der ganze Bacillus Biskuit- oder 8-Form besitzt. Ebenso wird der Bacillus von Krefting beschrieben, während Ch. Nicolle an der Stelle der Farblücke keine Einschnürung bemerkt.

Der Streptobacillus des Gewebes ist stets homogen gefärbt; eine ganz feine, linienartige Farblücke tritt auf, sowie der Bacillus eine größere Länge erreicht, und bereitet die Querteilung vor; eine Einschnürung ist nie an dieser Stelle vorhanden."

Eine „transition insensible" (Nicolle) zwischen beiden Bacillenformen in bezug auf die Färbung möchte Unna nicht zugeben.

„Für mich ist die Umwandlung des homogenen Streptobacillus in das Doppelpunktstäbchen des Eiters eine auch sonst bei Bacillen nicht ungewöhnliche Veränderung, die dem veränderten, und zwar ungünstig veränderten, äußeren Medium zuzuschreiben ist. Das tingible Protoplasma des Bacillus kontrahiert sich, und da es normalerweise auf Querteilung angewiesen ist, kontrahiert es sich nach beiden Enden des Stäbchens. Daher erscheint die Mitte farblos, daher schwellen die Enden des Stäbchens etwas an, daher runden sich die Enden kugelig ab. Daß hiermit noch kein Absterben, keine Degeneration des Stäbchens gegeben ist, lehrt die Infektiosität des nur die Doppelpunktstäbchen enthaltenden Eiters. Es handelt sich um eine den äußeren ungünstigen Umständen angepaßte und die Reproduktion zurzeit allerdings ausschließende, aber die Infektiosität und das Leben des Bacillus erhaltende Wuchsform. Während die Form des homogenen Bacillus chemotaktisch unwirksam ist, zieht diese Form Leukocyten an und kann durch diese verschleppt werden, um evtl. auf einem neuen Nährboden zu neuem Kettenwachstum zu gelangen. Weit entfernt also, in der strukturellen Differenz der Bacillen eine Schwierigkeit für das Verständnis ihrer Biologie zu sehen, betrachte ich die morphologische Verwandlung derselben als ein notwendiges Korrelat zu der klinischen Beobachtung, welche eine nie von selbst ins Ungemessene fortschreitende, aber doch unter günstigen Umständen starke Infektiosität des Ulcus molle ergibt. Würden die Kettenbacillen sich im Eiter ebenso verhalten wie innerhalb der Haut, so wäre es eben schwer zu verstehen, daß nicht jedes Ulcus molle sich rasch und unaufhaltsam in der Fläche ausbreitet."

Ad 4. Die Kettenform.

„Meine Entdeckung der Kettenform des Bacillus im Gewebe ist von allen Nachuntersuchern nicht nur bestätigt, sondern dieses Symptom ist sofort auch als das wichtigste von allen Kriterien des Bacillus des weichen Schankers erkannt worden. Nicht nur, daß hiermit eine Eigenschaft gegeben war, die allen übrigen bisher bekannten, im Hauptgewebe schmarotzenden Bacillen abging, dieselbe Eigenschaft erklärte auch mit einem Male die hauptsächlichste, klinische und histologische Eigentümlichkeit des weichen Schankers, die radiäre Zerklüftung (im Gegensatze zur Initialsklerose, zu anderen Geschwüren). Denken wir uns die Besonderheiten des Streptobacillus hinweg und wüßten wir nur, daß überhaupt Bacillen im Hauptgewebe nachzuweisen sind, so würde die ganze Frage nach der ätiologischen Bedeutung dieser Bacillen nicht viel weiter vorgerückt sein als nach der Ducreyschen Arbeit. Kein Wunder also, daß die neueren Autoren, vor allem Ch. Nicolle und Colombini, sich hauptsächlich Mühe gaben, die Existenz der Ketten auch im Eiter nachzuweisen, wo Ducrey sie nicht gesehen, Krefting und Petersen sie vermißt hatten. Beiden schien die Identitätsfrage nur gesichert, wenn die Ketten auch an den Bacillen des Eiters so gut nachgewiesen waren wie an denen des Gewebes."



Und nun setzt sich Unna mit Nicolle und Colombini auseinander, welche „auch bei der delikatesten Anfertigung der Eiterpräparate selbst noch nicht mit Sicherheit Ketten in derselben fanden, wenn sie den Eiter nicht durch Abschaben des Geschwürgrundes erlangten“.

Diese Art der Eitergewinnung, welche für die Diagnose vortrefflich sein mag, ist aber eben nicht dieselbe, wie Ducrey, Krefting und Petersen sie übten, denn diese entnahmen den Eiter vom weichen Schanker, wie man es sonst gewohnt ist, mit der Platinöse oder direkt durch Abklatsch auf dem Glase[1]). Dieser Unterschied in der Gewinnung des Eiters ganz allein erklärt es, daß die neueren Autoren reichlich Ketten finden, wo Ducrey, Krefting, Petersen und ich sie früher nicht sahen. Denn nach dem Verfahren von Colombini und Nicolle finde ich sie jetzt auch. Ich möchte nur diese Präparate keine Eiterpräparate mehr im gewöhnlichen Wortsinne nennen, es sind Präparate der obersten, nekrotischen Gewebsschicht, und die Bacillen, die man findet, sind keine Eiterbacillen, sondern Gewebsbacillen, keine Ducreyschen Bacillen, sondern Unnasche Bacillen, also natürlich größtenteils Streptobacillen. Nicht der Mangel an Subtilität im Arbeiten verhinderte Ducrey, die Kettenform zu finden, sondern die Art seines Materials. Er studierte den reinen Eiterbacillus, wie ich den reinen Gewebsbacillus.

Ad 5. Die Phagocytose.

Der Streptobacillus des Gewebes lockt weder Leukocyten an, noch wird er von ihnen gefressen. Mit seiner Umwandlung in den Ducreyschen Doppelpunktbacillus der Schankeroberfläche und des Eiters findet aber — so lauten Unnas Worte — eine Anlockung von Leukocyten aus den Gefäßen und eine Aufnahme der Bacillen durch Leukocyten statt, die dann für das Schankersekret ebenso charakteristisch ist wie das Kettenwachstum für den Gewebsbacillus.

Nach Ch. Nicolle sowohl, wie nach Unna ist die Aufnahme des Kettenbacillus in Leukocyten an die Periode der Schwächung der Bacillen geknüpft; die noch ganz kräftigen Bacillen, solange sie in das Gewebe einwachsen (pendant leut marche envahissante), liegen stets extracellulär, obwohl sie an allen Seiten von Leukocyten umgeben sind, welche sich nach der Oberfläche zu bewegen. Ein solches Verhältnis zwischen Bacillen und Leukocyten ist aber nicht dasjenige, welches berechtigt, hier mit Nachdruck von einer Phagocytose im Sinne von Metschnikoff zu reden, wie Nicolle es tut, unter welcher wir doch nicht die schließliche Aufnahme von bereits geschwächten (oder absterbenden) Organismen zu verstehen haben, sondern die primäre Aufnahme von vollkräftigen Organismen; denn nur so wäre die Metschnikoffsche Idee eines Kampfes der Leukocyten gegen die Organismen berechtigt.

Aus den für Unnas Stellung zu Ducrey charakteristischen Schlußfolgerungen der ein ganz eingehendes Studium erheischenden Abhandlung sei hier noch eingeschoben:

a) Die geringen Größendifferenzen erklären sich durch die verschiedenen Phasen des Bacillus; der Kettenbacillus des Gewebes ist im allgemeinen etwas feiner und oft länger, als der Eiterbacillus.

[1]) Im Originaltext nicht gesperrt gedruckt.



b) Die charakteristischen Formverschiedenheiten (Streptobacillus eckig, Eiterbacillus abgerundet) erklären sich durch Verschiedenheit der Phase. Die eckigen Bacillen repräsentieren die Phase des kräftigen Angriffes der Bacillen aufs Gewebe.

c) In bezug auf die Tingibilität zeigen beide Bacillen in gleicher Weise die mangelnde Jodfestigkeit und die Vorliebe für Methylenviolett. Die Differenzen (Streptobacillus: homogene Färbung; Eiterbacillus: Doppelpunktfärbung) erklären sich aus der verschiedenen Phase.

d) Das so äußerst wichtige Kettenwachstum kommt nur dem Streptobacillus des Gewebes zu, aber in einer intermediären Zone, d. .h an der Oberfläche des Geschwüres, und besonders in hier lagernden Krusten findet man alle Übergänge von den Ketten zu den Haufen des reinen Eiterpräparates.

e) Eine echte Phagocytose besteht bei beiden Formen nicht; die reguläre Aufnahme der zerfallenen Ketten an der Oberfläche des Geschwüres durch Leukocyten ist nicht als ein Kampf der Leukocyten gegen die Bacillen aufzufassen. Er dient eher der Verschleppung und Überimpfung des Giftes.

Aus der Unnaschen Abhandlung sei noch einmal auf den von ihm gerügten Irrtum verwiesen, welchen übrigens viele klinische Lehrer begehen, wenn darauf hingewiesen wird, daß sich der Streptobacillus auch im Eiter des weichen Schankers finde. Der Streptobacillus findet sich nur, wenn von dem Geschwürsgrunde mit einem scharfen Instrumente etwas Material abgekratzt wird. Dann wird nicht mehr Eiter, sondern im Zusammenhang befindliches Gewebe zum Ausstrich und zur Färbung gebracht.

Aus dem Voranstehenden geht hervor, wie krampfhaft Unna sich bemüht, die Identität beider Bacillen zu beweisen und zu erhärten. Hätte Unna dieses durchaus nicht restlos geglückte Unternehmen anderen überlassen, hätte er sich auf diesen Befund des Streptobacillus im Gewebe beschränkt, so hätte er allen späteren Forschern auf diesem Gebiete das Leben sehr viel schwerer gemacht. Mit demselben Rechte wie er sich für die Identität einsetzt, hätte jeder andere angesichts der Differenzen, die Tomasczewski noch 1912 beträchtliche nennt, sich gegen die Identität erklären und einfach das konstante Nebeneinandervorkommen zweier Stäbchenformen registrieren können. So hat sich denn die Mehrzahl der späteren Autoren einfach damit begnügt, daß sie sich bezüglich der Identität Ducrey und Unna anschlossen[1]). Man sehe daraufhin die neueren deutschen Handbücher der Geschlechtskrankheiten durch.

Es heißt aber die Tatsache auf den Kopf stellen, wenn Colombini[2]) 1894 sich so ausdrückt: „Aus dem bisher Gesagten ergibt sich — wie ich glaube — unzweifelhaft, daß der Ducreysche Bacillus identisch mit dem Unnaschen Bacillus ist und daß die Einheit

[1]) a. a. O.

[2]) Vgl. u. a. Buschkes wichtige Arbeit über die Pathog. des weichen Schankers und der vener. Bubon. Dtsch. Derm. Ges. Kongreß 1895. Dieses Archiv 1896.



dieser beiden Bacillen, die gestern geleugnet oder bezweifelt wurde, heute unbestritten angenommen und anerkannt werden müsse.

Und damit dieser einzige Bacillus den Namen seines ersten Entdeckers beibehalte und damit andererseits die Erinnerung an den bedeutenden Unnaschen Befund fortdauere, denke ich, daß man auf Grund der Charakteristik dieses Bacillus, sich in Kettenform sowohl im Sekrete als auch in dem Geschwürs-Gewebe anzuordnen, wie dies eben durch Unna in den Schnitten und durch mich im Sekrete zuerst und unzweifelhaft festgestellt wor den ist, daß man auf Grund dessen, sage ich, diesen Mikroorganismus von nun an Streptobacillus ulceris mollis oder „Streptobacillus Ducreyi nennen soll".

Diesen fast unglaublichen Standpunkt von Colombini hat sein Landsmann Serra[1]) sich zu eigen gemacht, wobei er wörtlich Colombini zitiert. Schließlich noch der Japaner Ito[2]), der in seiner umfänglichen, aus einer deutschen Klinik stammenden Arbeit nicht mit einem Worte Unnas gedenkt und auch nur von dem Streptobacillus Ducrey spricht.

Wenn wir heute, nach $^1/_4$ Jahrhundert, objektiv und kühl die Arbeiten der beiden hochverdienten Autoren lesen und vergleichen, so fällt uns besonders auf, daß die Form ihrer Mitteilungen so gar nicht der wirklichen Situation entspricht. Unna war es doch gewesen, der die Tragweite von Ducreys Untersuchungen in Deutschland zuerst richtig erkannt und dafür gesorgt hatte, daß sie allgemein bekannt wurde. Als er dann später durch selbständige Forschung das Problem derart gefördert hatte, daß ihm persönlich das Schicksal von Ducreys Eiterbacillus eigentlich gleichgültig hätte sein können, sehen wir ihn, der Gerechtigkeit zuliebe und in der Sorge, daß nun durch seinen Kettenbacillus wirklich das frühere Verdienst von Ducrey vielleicht verdunkelt werden könnte, nicht ruhen, bis er glaubte, durch minutiöse Untersuchungen den Übergang des Kettenbacillus in Ducreyschen Eiterbacillus nachgewiesen zu haben. Nachdem er also durch die Entdeckung seines Kettenbacillus gleichzeitig Ducreys Eiterbacillus aus seiner umstrittenen Lage befreit und plötzlich ungeheuer populär gemacht hatte, half er noch dabei, die gerechten Bedenken vieler ernster Forscher, z. B. von Petersen, die sich dem Eiterbacillus immerhin in den Weg stellen konnten, auch noch zu beseitigen. Man hätte nun erwarten können, daß Ducrey für diese Hilfe, welche ihm Unnas Entdeckung geleistet, ein Wort — nicht des Dankes — aber doch wenigstens der Anerkennung für den Kettenbacillus gehabt hätte, eine Erwiderung

[1]) Serra, Untersuchungen über die Bacillen des Ulcus molle. Dermatol. Zeitschr. **14**. 1907.

[2]) Tetsuto Ito, Klin. u. bakteriol serol. Studien über Ulcus molle und Ducreysche Streptobacillen. Dieses Archiv **116**. 1913.



derjenigen Anerkennung, die Unna immer seinen Arbeiten gezollt hatte. Aber nichts von alledem, eine höfliche Verbeugung — kein Wort vom Kettenbacillus. Und nun will es die Ironie des Schicksals, daß heute ein Autor nach dem andern und um so mehr, je weiter die Geschichte jener Zeit in Vergessenheit versinkt, gerade den Namen Ducreys mit dem von ihm nicht gefundenen und nie genannten Kettenbacillus verknüpft und den Namen Unnas dabei geflissentlich vermeidet.

„Ducreys Kettenbacillus" — merken denn diese Autoren nicht, daß sie damit die Geschichte auf den Kopf stellen, daß der „Kettenbacillus Ducrey" eine contradictio in adjecto ist? Niemals hat Ducrey einen Kettenbacillus entdeckt und beschrieben. Sein Verdienst ist die Entdeckung des Doppelpunktbacillus im Eiter des weichen Schankers. Weshalb genügt denn das vielen heutigen Autoren wohl nicht? Offenbar leitet sie das richtige Gefühl, daß der Kettenbacillus erst den festen Boden für Ducreys Bacillus schafft. Wohl, das glauben wir auch. Aber dieser ist nun einmal das unveräußerliche Besitztum von Unna. Der Ausdruck „Kettenbacillus Ducrey" ist die wahre contradictio in adjecto.

Es gibt Namen, die geschaffen werden, um an eine richtige Sache zu erinnern. Es gibt aber auch Namen, die geschaffen werden, um an eine richtige Sache — nicht zu erinnern.

Unna spricht in seinem Aufsatz von 1895 viel von Ducreys Eiterbacillus, studiert ihn nach allen Seiten und vergleicht ihn mit seinem Kettenbacillus in jeder Beziehung. Ducrey spricht im Jahre 1895 noch mit keinem Worte vom Kettenbacillus, er nennt ihn gar nicht. Sollte es ihm etwa unangenehm gewesen sein, an den „Kettenbacillus" selbst zu erinnern?

Schade, daß Ducrey das kollegiale Entgegenkommen von Unna so gar nicht benutzt hat. Wie wäre das Problem intensiv gefördert worden, wenn beide Forscher, die bereits so viel für dasselbe geleistet, sich gegenseitig befruchtend, die noch strittigen Fragen gemeinschaftlich weiter bearbeitet hätten. Es wäre dann auch nicht möglich gewesen, daß noch im 20. Jahrhundert bei einer offen vor aller Augen liegenden Bibliographie eine solche Legendenbildung wie die des „Streptobacillus Ducrey" sich hätte festsetzen können.

Die Umwandlung, welche das Studium des Ulcus molle in den vergangenen 30 Jahren gebracht hat, kann man u. a. ermessen an der Stellung, welche die kritische und große Autorität Fingers fortlaufend zu den ganzen Fragen eingenommen hat. Man lese sein Referat auf dem Straßburger Kongreß 1885 und seine Bearbeitung des Ulcus molle in Eulenburgs Realenzyklopädie sowie die 7. Auflage seines eingangs



dieser Abhandlung erwähnten Lehrbuches[1]). Übrigens erfahren Fingers dermalige in seinem Straßburger Referat zitierten Versuche eine neue Beleuchtung, wenn Fritz Lessers[2]) und Brucks[3]) geradezu befremdende Angaben über das Vorkommen des Bacillus des weichen Schankers als Saprophyten in der Scheide gesunder Frauen sich bestätigen sollten. Fingers Klinik hat maßgebend in dem ganzen Komplex der Fragen mitgearbeitet. Es sei hier nur erinnert an die schönen Untersuchungen von Lipschütz[4]) und die Arbeiten von R. O. Stein[5]), welch letzterer in seiner zweiten Arbeit Unnas große Entdeckung voll würdigt.

In dem von Finger, Jadassohn, Ehrmann und Groß herausgegebenen großen Handbuch der Geschlechtskrankheiten sagt Tomasczewski: „Einen langen, mühseligen und an Irrtümern reichen Weg ist die Wissenschaft gegangen, bis die Ätiologie des Ulcus molle für alle Zeiten ihre endgültige Klarstellung gefunden. Heute sind die Streptobacillen als Erreger des weichen Schankers allseitig anerkannt; sie gehören in die Reihe der bestgekannten menschenpathogenen Bakterien. Und die Ätiologie und Pathogenese des Ulcus molle und seiner Komplikationen ist wissenschaftlich im wesentlichen als abgeschlossen zu betrachten".

Wenn so Großes in dem vergangenen Menschenalter geglückt ist, so gebührt das Hauptverdienst Ducrey und Unna. Der Ducreysche Bacillus gewann erst Ansehen und Stellung im System der pathoforen Bakterien durch die Entdeckung des Streptobacillus durch Unna.

Wer die Identität beider annimmt, darf, wenn er den Namen des oder der Entdecker mit nennen will, sprechen von dem Bacillus Ducrey-Unna des weichen Schankers oder von dem Bacillus Ducrey, oder von dem Streptobacillus Unna, allenfalls — die Identität immer vorausgesetzt — von dem Streptobacillus Unna-Ducrey. Der Streptobacillus Ducrey aber bedeutet ein historisches Plagiat.

Aus der großen aber immer noch übersehbaren Ulcusmolle-Literatur hat meine treue Mitarbeiterin Frl. Helene Schulz die Benennungen herausgezogen, welche die einzelnen Autoren dem Erreger des weichen Schankers geben. Ich verzichte auf eine detaillierte Wiedergabe in dieser meinem Lehrer gewidmeten Studie, um sie nicht mit einer über-

[1]) Dieses Archiv. 1895. Monatsheft f. prakt. Dermatol. 1895. Realenzyklopädie. 4. Aufl. 1913. Die Geschlechtskrankheiten. Leipzig-Wien 1913.

[2]) Fr. Lesser, Berl. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 3.

[3]) C. Bruck, Diese Festschrift.

[4]) Lipschütz, Klinische und bakteriologische Untersuchung über das Ulcus vena. Dieses Archiv. 1905.

[5]) R. O. Stein, a. a. O. und vorher Die Plattenkultur der Streptobacillen des Ulcus molle. Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk.. 46. Heft 8.



flüssigen Polemik zu belasten, Wo solche nicht zu umgehen war, richtet sie sich nicht so sehr an die Adresse des überaus verdienstvollen italienischen Dermatologen als an diejenigen, welche ein geradezu ideales Zusammenarbeiten zweier Forscher in einer brennenden Frage gestört und gefährdet haben.

In der Geschichte der Venerologie wird die Entdeckung des Streptobacillus eine fundamentale Tatsache bleiben. Diese Entdeckung bleibt alle Zeit ausschließlich und allein mit dem Namen Unna verbunden.

Zum Schluß noch einmal die Berührung des grundsätzlichen Problems, welches durch die vorhin geschilderte Übereinkunft zwischen Unna und Ducrey geradezu verdeckt wurde und daher den späteren Autoren kaum zum Bewustsein kam. Das Problem stellt sich für uns so:

Wir wissen, daß der Ulcus molle-Erreger in der Kultur und auf seinem natürlichen Nährboden, in der Haut, in Ketten wächst. Warum stört nun der Eiter an der Oberfläche des Ulcus die rein förmliche Anordnung der Einzelglieder des Streptobacillus, warum behält der Streptobacillus im Eiter nicht die gleiche Form wie im Gewebe? Warum üben die zahllosen Eiterzellen im Gewebe diesen umformenden Einfluß nicht aus? Bei den Streptokokken und anderen pathoforen Bakterien weiß man von einer solchen Wirkung des Eiters gar nichts. Zugegeben, daß der Eiter die Vitalität des Bacillus herabsetzt und seinen schnellen Zerfall bedingt, so bleibt immer noch unerklärlich, warum die eckigen Bacillen urplötzlich in abgerundete Bacillen übergehen. Welche Bedeutung hat bis in die neuste Zeit die Bakteriologie noch immer der Morphologie der Bacillen zugemessen, zumal dann, wenn wir auf histologische Bilder angewiesen sind und die Kultur uns noch nicht zur Verfügung steht. Mutandis mutatis sei hier auf die Spirochaeta pallida verwiesen — ganz gleich, ob sie zu den Bakterien gehört oder nicht — wo wir nur aus der Steilheit der Windungen die einschneidende Diagnose stellen. Die Trennung der Einzelglieder der Streptobacillen aus ihrem Verbande, sobald das von ihnen invadierte Gewebe eingeschmolzen ist, und die Änderung der Form bleiben, wenn Ducrey-Bacillus und Unnas Streptobacillus identisch sind, vor der Hand noch ungelöste Rätsel. Ein genaues histologisches Studium des durch Reinkultur vom Streptobacillus gesetzten Inokulationsschankers kann uns in dieser Frage weiterbringen, welche wir so formulieren: Umwandlung des Streptobacillus Unna in den Ducreyschen Doppelpunktbacillus. Nach Unnas eigenen Worten eine allerdings „ebenso morphologisch interesante, wie biologisch wichtige tatsächliche Metamorphose“.



Über einen Fall von Liquorlues (Nast) mit anatomischem Befund am Zentralnervensystem.

Von

E. Delbanco und **A. Jakob** (Hamburg).

(Aus dem Vereinshospital und dem pathol.-anat. Laboratorium der psychiatrischen Universitätsklinik in Hamburg.)

Mit 1 Textabbildung.

Für die pathogenetische Beurteilung der syphilitischen Späterkrankungen des Zentralnervensystems haben die klinisch symptomenfreien Zwischenstadien eine ganz besondere Bedeutung gewonnen. Wir sehen hier von den zahlreichen Veröffentlichungen ab, die von klinischer und serologischer Seite diese Frage beleuchtet haben. In prägnanter Weise ist gerade Nast in einer Arbeit dieser Festschrift auf das Problem eingegangen und hat namentlich auf die Schwierigkeiten hingewiesen, welche sich in der prognostischen Deutung der klinisch symptomenfreien Fälle bei positivem Liquorbefund ergeben. Derartige Fälle hat er unter dem Gruppennamen Liquorlues zusammengefaßt. Es dürfte daher von besonderem Interesse sein, die histologischen Veränderungen im Zentralnervensystem eines derartigen Falles kennenzulernen, um so mehr als eingehendere histologische Untersuchungen auf diesem Gebiete nur in geringerer Zahl vorliegen. So hat Alzheimer vereinzelte positive Befunde bei symptomenfreien Syphilitikern im Zentralnervensystem erhoben, und vor kurzem hat Wohlwill[1]) in ausführlicheren Mitteilungen anatomische Untersuchungen an solchem Material bei weitgehender Berücksichtigung der Literatur veröffentlicht.

Der Fall wurde auf der inneren Abteilung des Vereinshospitals in Hamburg klinisch beobachtet. Das Zentralnervensystem wurde nach Formalinfixierung im pathologisch-anatomischen Laboratorium der psychiatrischen Universitätsklinik und Staatskrankenanstalt Friedrichsberg untersucht. Herrn Oberarzt Dr. Römer sind wir für die Überlassung der Krankengeschichte und des Zentralnervensystems zu großem Dank verpflichtet.

Die Krankengeschichte ist kurz folgende:

[1]) Arch. f. Psych. **59**, Heft 2—3, und Dermatol. Wochenschr. **67**. 1918.



Der Patient Her., 40 Jahre alt, erlitt eine syphilitische Infektion 1914 am Glied. Er wurde lokal behandelt. Nach Ausbruch des Exanthems erfolgte eine 6wöchige Schmierkur mit $4^1/_2$ g Neosalvarsan, Jodkali. Der Blut-Wa. war nach der Kur +. 1915 2 gleiche Kuren, Blut-Wa. +.

1916 keine klinischen Erscheinungen, nur nervöse im Sinne eines hochgradigen Neurasthenikers. 1916 eine Neosalvarsan-Schmierkur, nachher Jodkali, dann nochmals eine Schmierkur mit Jodkali. 1917 ebenso; Blut-Wa. +.

Herbst 1918 Blut-Wa. +++, Liquorbefund: Phase I +, Zellen: —, Wa. +. 6wöchige Schmierkur. 3 g Neosalvarsan, Jodkali; danach Blut-Wa. +. Lumbalpunktat unverändert wie oben.

Der Kranke bot klinisch keinerlei Zeichen einer organischen Erkrankung des Zentralnervensystems, lediglich



Geringgradige Infiltration der Rückenmarkspia mit Lymphocyten und vereinzelten Plasmazellen. (*R* Rückenmark.) Nissls Tol.-blau-Färbung. Mikrophotogramm.

das Bild eines hochgradigen Neurasthenikers. Der Tod erfolgte durch Veronalvergiftung 4 Wochen nach der letzten Lumbalpunktion.

Makroskopisch konnten an dem Zentralnervensystem keinerlei Veränderungen festgestellt werden. Auch mikroskopisch zeigten sich nirgends schwerere Veränderungen entzündlicher oder degenerativer Natur, die auf die Lues zurückgeführt hätten werden können, namentlich keine Störungen des Nervenparenchyms selbst und seiner Gefäße. Nur ganz vereinzelt ließen sich geringgradige Infiltrationserscheinungen in der Pia des Großhirns und des Rückenmarks nachweisen (Textabb. 1). Die Infiltrationszellen sind Lymphocyten und vereinzelt auch Plasmazellen. Nirgends treten sie in größeren Mengen auf, und eine Stelle ihrer hochgradigsten Entwicklung ist in



dem beigegebenen Mikrophotogramm wiedergegeben. Die Spirochätenuntersuchung ergab keinen positiven Befund.

Wir sehen hier also bei einem Syphilitiker, der ohne klinische Symptome einen positiven Liquorbefund bietet, als einzige Veränderungen am Zentralnervensystem isoliert auftretende ganz zarte Infiltrationserscheinungen in den Meningen des Gehirns und Rückenmarks, die wohl als spezifisch angesehen werden müssen. Es erübrigt sich, aus einem vereinzelten Befunde weitere klinische oder prognostische Schlüsse zu ziehen. Immerhin dürften derartige histologische Feststellungen schon in Anbetracht ihrer Seltenheit von Wichtigkeit sein, um so mehr, als uns die Geringgradigkeit des anatomischen Befundes im Vergleiche mit dem serologischen Untersuchungsergebnis dieses Falles eine auffallende Überraschung bietet.

(Aus der Dermatologischen Universitätsklinik Bern [Direktor: Prof. Dr. Oscar Nägeli].)

Beitrag zur Kenntnis der Kalkablagerungen, mit spezieller Berücksichtigung der sog. verkalkten Epitheliome der Haut.

Von
Dr. **Kurt Doessekker**,
Assistenzarzt der Klinik.

Der Kalkstoffwechsel ist für den menschlichen Körper von der allergrößten Bedeutung. Kalkablagerungen begegnen wir sowohl in normalen, sowie in krankhaften Prozessen in verschiedenster Form und Ausdehnung. Es ist deshalb nicht verwunderlich, daß die Literatur über physiologische und pathologische Kalkbefunde einen gewaltigen Umfang angenommen hat. Wenn in nachstehender Arbeit der Versuch gemacht werden soll, vorgängig der Beschreibung der unserer Arbeit zugrunde gelegten Präparate und der aus denselben resultierenden Schlüssen eine Orientierung über den komplizierten Prozeß der Kalkablagerungen im Allgemeinen zu geben, so kann es sich selbstverständlich nur um ein kurzes, zusammenfassendes Referat handeln, über die bei den verschiedensten Kalkablagerungen beobachteten Vorgänge, deren Entstehung, Verlauf und Bedeutung, zum Zweck eines bessern Verständnisses der in der Haut und bei Hauterkrankungen vorkommenden Verkalkungen.

Es handelt sich um eine Sammlung mikroskopischer Präparate verkalkter Hauttumoren, die im Laufe der letzten Jahre an der Berner dermatologischen Klinik und am Berner pathologisch-anatomischen Institut zur Beobachtung gelangt sind.

Als physiologischer Prozeß großen Stils tritt die Kalkablagerung bei den Knochen- und Zahnbildungen des jugendlichen, wachsenden Organismus in Erscheinung. Gewaltige Kalkmassen sind zur Entwicklung und Konsolidierung des Skeletts notwendig. Während also das Skelett und die Zähne die Orte der normalen Kalkdeponierung darstellen, muß jede Kalksalzablagerung im fertigen, erwachsenen Organismus, mit Ausnahme der im normalen Knochen wie in anderen Organen sich stets abspielenden reparatorischen Vorgängen, prinzipiell als abnormer, pathologischer Vorgang angesprochen werden. Immerhin besteht keine durchaus scharfe Scheidung zwischen physiologischer und patho-



logischer Kalkablagerung, da man eine solche besonderer Art im Zentralnervensystem, in der Zirbel und in den Adergeflechten als sog. Hirnsand regelmäßig beim Erwachsenen nachzuweisen imstande, jedoch wohl zur Annahme berechtigt ist, daß diese Gebilde eigentümliche Rückbildungsprodukte von Zellen und Zellderivaten repräsentieren, die ihre Funktion für den Organismus verrichtet haben und überflüssig geworden sind (Gierke).

Während also die normale Verkalkung auf wenige, entsprechend ihrer physiologischen Funktion besonders disponierte Organe beschränkt ist, tritt die krankhafte Verkalkung in den verschiedensten Organen auf. Es ist wohl kaum ein Organ bekannt, in dem nicht pathologische Verkalkungsvorgänge bekannt und beschrieben sind.

Die Disposition der Organe zu pathologischer Verkalkung ist eine außerordentlich ungleiche. Eine aus statistischen Erhebungen der nachgewiesenen Verkalkungen konstruierte Häufigkeitsskala besteht allerdings nicht. Man wäre wohl versucht, a priori zu erwarten, daß diejenigen Organe, welche die Ausscheidung überschüssiger, aus der Nahrung aufgenommener Kalksalze aus dem Körper besorgen, in erster Linie der pathologischen Verkalkung anheimfallen möchten. Diese Annahme ist jedoch nur teilweise richtig. Im Dickdarm, der nach Untersuchungen nach Rey (Pari) die Kalkausscheidung zu ca. 90 % vermittelt, ist der Befund von Kalkablagerung geradezu eine Rarität, während die die Kalkelimination nur zum kleineren Teil besorgenden Nieren allerdings wesentlich häufiger an Verkalkung erkrankt gefunden werden (Froboese, v. Kossa, Roehl u. a.).

Die am häufigsten der krankhaften Verkalkung anheimfallenden Organe sind das Gehirn, die Lungen (Katase) und das Cardiovasculäre System (Rokitansky, Bennecke), wobei das Herz an sich nur relativ selten, am ehesten im Myokard, Verkalkung aufweist, während unter den Gefäßen der Aortenbogen am häufigsten erkrankt. Auch bei dem zum Zweck des experimentellen, später zu besprechenden Studiums der menschlichen Gefäßverkalkungen mit Adrenalininjektionen behandelten Kaninchen sind Verkalkungen, wenn auch mit etwas anderer Lokalisation, erzielt worden (Scheidemandel).

Eine besondere Neigung zu Verkalkungsvorgängen haben unzweifelhaft die Tumoren der verschiedensten Organe. Ein besonders illustratives Beispiel bildete das längst bekannte, sog. verkalkte Epitheliom der Haut. Die erste Beschreibung eines solchen gab Wilkens 1858 (v. Noorden). Weitere Beschreibungen folgten, so daß Linser schon 1900 36 Fälle von verkalkten Epitheliomen aus der Literatur zusammenstellen konnte. Andere Publikationen betreffen meist Atherome, die relativ am häufigsten als verkalkt gefunden wurden (Stieda, Perthes, Joannowics, F. Francke u. a.).



Wenn wir nach der Ursache der häufigen Kalkablagerungen in den verschiedensten Organen fragen, so scheint die Tatsache des häufigen Gebundenseins der Kalkablagerung an Degenerationsprodukte die Erfüllung eines besonderen Gesetzes der Pathologie zu sein, nach dem alle Gewebe, die der Petrifikation unterliegen, mangelhaft ernährt sind und einen geringen Stoffwechsel unterhalten (Borst). Das Vorhandensein von Kalk in einer Zelle ist jedoch keineswegs für das Schicksal derselben entscheidend. Leben oder Tod einer kalkführenden Zelle ist wohl unzweifelhaft abhängig von deren Ernährung einerseits und dem jeweiligen Stadium des Verkalkungsprozesses andererseits. Sicherlich ist nicht jedes verkalkte Gewebe als „totes Gewebe" anzusehen (Linser). Wir sehen unzweifelhaft Zellen mit unversehrtem Kern inkrustiert. Andererseits bleibt zu bedenken, daß die Kalkablagerung nur eine anscheinend normale Zelle befallen kann, in welcher regressive Umwandlungen bestehen können, die für unser Auge noch nicht erkennbar sind. Daß auch gut lebensfähiges Gewebe zum mindesten eine temporäre Verkalkung ohne allzuweit gehende Schädigung verträgt, hat Hofmeister experimentell nachgewiesen: Durch Einführung von Calciumlactat in die Bauchhöhle von Meerschweinchen konnte er an der vorderen Wand eine ausgedehnte, panzerartige Verkalkung erzeugen, die späterhin vollständig resorbiert wurde und das Gewebe intakt ließ. Studieren wir Bilder beginnender Kalkimprägnation, so macht sich dieselbe in der Regel zuerst im Zellprotoplasma als feiner staubförmiger Niederschlag geltend, der in spätern Stadien die Bildung von Körnern veranlaßt, die ihrerseits, anfangs in gleichmäßiger oder auch unregelmäßiger Verteilung, schließlich das ganze, gewöhnlich in Degeneration begriffene Protoplasma mehr und mehr bis zur diffusen Imprägnation anfüllen, bis endlich auch der Kern als ultimum moriens der Zelle kalkig inkrustiert wird (v. Noorden). Auffallenderweise ist jedoch auch das umgekehrte Verhalten der Kalkablagerung beobachtet. Die Kalkkörnchendeponierung scheint im Kern zu beginnen und ergreift erst nachträglich das Protoplasma (Francke). Während also die Kalkablagerung in der Regel eine intrazelluläre ist und bleibt, sind im Gegensatz dazu gewisse Fälle beobachtet, wo die Kalkablagerung zwischen Epithelzellen und auch zwischen Fibrillenbündeln erfolgt; so beobachtet man z. B. beim Psamnom Sandkörper ebensowohl zwischen wie im Innern von Bindegewebebündeln resp. Endothelien. Im Gegensatz zu den pathologischen Verkalkungsprozessen, die meist ausschließlich zu intrazellulärer Kalkablagerung führen, schlägt bei den echten physiologischen Verkalkungsvorgängen die lebende, Kalkstoffwechsel besorgende Zelle in sich wohl niemals Kalksalze nieder, der Kalk ist in der Interzellularsubstanz enthalten (Gierke).

Wir hatten bereits erwähnt, daß Verkalkungsprozesse als vorwiegend



intrazelluläre Vorgänge in den mannigfaltigsten Organen beobachtet sind; es ist deshalb wohl anzunehmen, daß Kalkablagerungen in den verschiedensten Zellarten gefunden werden müssen. In der Tat sind es bald Zellen epithelialen Charakters, sei es in epithelialen Geschwülsten, sei es in Schleimhaut- und Drüsenzellen (Magenschleimhaut, Endometrium uteri, Bronchialepithel nach Befunden von Froboese, Katase u. a.); bald handelt es sich um verkalkende Bindegewebezellen, sowohl des faszikulären wie des retikulären als auch des Granulationsgewebes. Auch die Derivate der Bindegewebszellen können verkalken, so die platten endothalialen Zellen (Borst, Ribbert), die große Neigung haben, sich nach Art von Zwiebelschalen (globes epidermiques calcifiés", Malherbe und Chenantais) zusammenzulegen und Kalksalze aufzunehmen. Ganz besonders häufig finden sich Verkalkungen in den Gebilden, die man als verkalkte Endotheliome der Haut beschrieben hat, die durch Wucherung von Endothelien der Kapillaren mit nachträglicher Verkalkung entstehen (Linser), oder in Gebilden, die durch Wucherung von versprengten Drüsen entstehen (Murakami), ebenso im Pramnom, der Sandgeschwulst, die fast immer von demselben Mutterboden, den Meningen ausgeht (Virchow, Ribbert).

Die Riesenzellen, die nach Ansicht verschiedener Forscher vorwiegend aus endothelialen Elementen (aus serösen Deckzellen, aus endothelialen Elementen der Blut- und Lymphgefäße [Borst]) hervorgehen sollen, scheinen eine ganz besondere Neigung zu Verkalkung zu besitzen.

Für die elastischen Fasern, speziell der Lunge, wurde nachgewiesen, daß sie bei der sog. Kalkmetastase in geradezu spezifischer Weise allein die Kalksalze aufnehmen (Kockel, Huebschmann, Ehrlich, Katase, Rosenstein). Dabei zeigte sich das Phänomen der sog. Fragmentation, indem die nur teilweise oder vollständig verkalkten Fasern oder auch solche, welche zwischen spröden Kalkmassen eingeschlossen waren, wohl bei den Lungenbewegungen zerrissen. Eigentümlicherweise wurden an verkalkten Lungen auch Befunde erhoben, wo alles andere Gewebe außer den elastischen Fasern verkalkt war und diese letzteren infolge der eingetretenen Fragmentation treffend das Bild von Milzbrandbakterienketten aufwiesen (Davidsohn, Nagayo u. a.). Verkalkte elastische Fasern werden auch bei Lupus vulgaris gefunden (Rona, Kerl).

Im Nervensystem sind Verkalkungen sowohl in Ganglienzellen wie in Zellen des peripheren Nervensystems bekannt. Virchow hat zuerst den Befund von verkalkten Ganglienzellen mit Kalkmetastasen in Beziehung gebracht. Erst später erkannte man in ihm die Folge traumatischer Einwirkung auf die Schädelknochen, die zu Nekrose und sekundärer Verkalkung von Hirngeweben führen kann (Commotio



cerebri, Gierke). Im Gehirn (Wiedemeister, Roth, Dürck, Katase), ebenso in peripheren Nerven (Tilp, Versé) wurden ausgedehnte Verkalkungen gesehen.

Hochgradig verkalkte Fettzellen finden sich in dem dem Verkalkungszustande gemäß benannten Lipoma petrificum. Entsprechend intensive Verkalkung von Knorpelzellen finden sich im Chondroma petrificum oder ossificum, und recht häufig im Knorpel der Trachealringe alter Leute (Engelbrecht). Die Verkalkung von glatten Muskelfasern, in der Media der Extremitätenartieren z. B. ist als Morbus sui generis (Möncke bergsche Krankheit) bekannt. Verkalkte Hornzellen sind in Form von Schollen im Innern eines Hauthornes beobachtet (Burckhart).

Außer eigentlichem Zellmaterial sind auch verkalkte Gerinnungsprodukte von Blut und Lymphe (Lewinski, Perthes) und verkalkte Sekrete und Exkrete beobachtet, so z. B. Verkalkung im kolloiden Follikelinhalt einer Struma (Gierke) oder in der Niere, wenn es sich auch bei den sog. Kalkzylindern nicht in jedem Fall ausschließlich um verkalktes Sekretionsprodukt, sondern wohl dem Hauptteil nach um abgestorbene und abgestoßene Epithelien zu handeln scheint (bei Sublimatvergiftung und beim Kaninchen auf experimentellem Wege durch anaemische Nekrose [Gierke]). Um ähnliche Prozesse dürfte es sich bei der Verkalkung von Gallen-, Prostata-, Speichelsteinen usw. handeln. Vielleicht können sogar abgestorbene, tierische Parasiten, Trichinen (im Kaninchenmuskel) und Sclerostomum bidentatum in der Aorta vom Pferd verkalken (Zinserling).

Was nun die Form der abgelagerten Kalkmassen betrifft, haben wir den tröpfchenförmigen Niederschlag von Kalksalzen im Protoplasma bereits als Typus des beginnenden Verkalkungsprozesses erwähnt. Weiterhin ist sie wohl von der Intensität und dem Alter der Verkalkung einerseits und der Art des befallenen Gewebes andererseits im wesentlichen abhängig. So resultieren denn massigere Kalkniederschläge in verschiedenster Gestalt; einige wenige Verkalkungstypen mögen besonders erwähnt werden.

Größere tropfartige Kalkniederschläge repräsentieren die sog. Kalkgranula oder Kalkkörnchen, wie sie im Protoplasma und im Kern der verschiedensten, verkalkten Zellarten, ganz besonders schön bei der Fragmentation elastischer Fasern beobachtet werden (Huebschmann, Pari, Davidsohn). Als eigentlicher Sand finden sich Verkalkungen in den sog. Sandkörpern im Zirbelparenchym oder in Tumoren der Dura mater, ebenso ist solche in einem entzündeten Netz, in Lymphdrüsen und in Nervenhüllen peripherer Nerven gefunden (Ziegler, Weiß, Meyer). Kalkkörner, Kalkstücke, Kalkkrümel, Kalkklümpchen und Kalkklumpen kommen häufig in verkalkten Tumoren, körnig-breiige Massen



kalkhaltiger Konkremente in Atheromhöhlen zur Beobachtung. Entsprechende Konkremente hat man sich auch aus kleinen Hautgeschwüren, entstanden unter akuten Entzündungserscheinungen, entleeren gesehen (Wildbolz). Als Kalkkugeln erscheinen die sog. Arterien-, Venen-, Gehirn-, Lungensteine (Borst, Ziegler, Unna). Kalkknoten hat man als verkalkte Tuberkelknoten bei Hauttuberkulose (Kraus, Lewandowsky) oder auch sonst in der Haut als den Gichttophi ähnliche Gebilde beobachtet (Wildbolz, Lewandowsky). Knotige Intimaverdickungen kommen auch bei der menschlichen Arteriosklerose vor (Scheidemandel). Bizarre Kalkmassen repräsentieren z. B. Kalkspieße in den Adergeflechten und der Zirbelscheide (Meyer, Eugert), Kalklamellen in verkalkten Atheromen, Kalkplatten bei Gefäßerkrankungen (Scheidemandel), Kalkzapfen, Kalkpfröpfe in Psamnomen (Arnold), Kalkschollen im Innern von Hautkrebshornmassen (Burckhardt), Kalkkeile bei Kalkinfarkt der Milz und der Niere (Goldschmid). Seltsame Gebilde sind die Sphärolithen der Schilddrüse (Kraus). Förmliche Kalkpanzer können Kalkmassen am Rumpfe bei der Calcinosis universalis oder bei der Myositis ossificans progressiva darstellen.

Bis zu einem gewissen Grade ausschlaggebend für die Gestalt der zustande kommenden Kalkkonkremente ist der Umstand, daß das Anfangsstadium der Kalkablagerung in der Regel im Zentrum der verkalkenden Herde liegt, gleichgültig, welche Zellnatur die Grundsubstanz des betreffenden Herdes bildet, während es immerhin auch ziemlich häufig vorkommt, daß die Verkalkung von mehreren Punkten zu gleicher Zeit ausgeht, um später in einem gemeinsamen Prozeß zu konfluieren. Selten erfolgt die Verkalkung so, daß sie nicht vom Mittelpunkt ausgeht oder sogar ganz peripher einsetzt.

Untersuchungen verkalkter Gewebsmassen zum Zweck der Feststellung der chemischen Natur der abgelagerten Kalksalze liegen von verschiedenen Autoren vor. Francke wies in einem mit Kalksalzen imprägnierten Atherom kohlensauren und anscheinend zum größten Teil phosphorsauren Kalk nach. In den Lungen sind umfangreiche Ablagerungen von phosphorsaurem Kalk gefunden worden (Kischensky, Pari). In einem verkalkten Epitheliom fand man besonders phosphorsauren und weniger kohlensauren Kalk (Perthes). Kalkkonkremente in der Haut wurden zum größten Teil aus Calciumphosphat, zum geringern aus Calciumcarbonat bestehend gefunden. In andern Fällen zeigten Konkremente von Haut und Unterhautzellgewebe besonders Calciumcarbonat, aber auch Calciumphosphat neben Magnesiaverbindungen, letztere jedoch nur in Spuren. In den typischen Gichttophi äußerlich durchaus ähnlichen verkalkten Gebilden der Haut hat Wildbolz im Gegensatz zur Gicht keine Spur von Harnsäure finden können.

Morel-Lavallée erhob einen Befund von Sulfaten neben Carbonaten und Phosphaten in Verkalkungen der Haut und führt diese Erscheinung auf eine Verbindung des Kalkes mit dem stets auf der Haut vorhandenen Schwefel zurück.

Aus diesen angeführten Beispielen ersehen wir zur Genüge, daß Kohlensäure und phosphorsaure Kalkverbindungen den fast ausschließlichen Anteil am Aufbau der pathologischen Kalkablagerungen nehmen.

Der chemische Nachweis der verschiedenen Kalksorten ist relativ einfach. Kohlensaurer Kalk charakterisiert sich durch Lösung unter Gasbildung (Kohlensäureentweichung) auf Zusatz von Mineralsäuren und durch Bildung schöner Gipskristalle auf Zusatz von Schwefelsäure. Phosphorsaurer Kalk zeigt entsprechende Löslichkeit auf Mineralsäurezusatz, aber ohne Gasentwicklung. Der nur selten vorkommende oxalsaure Kalk zeichnet sich durch seine leichte Löslichkeit in Essigsäure, während schwefelsaurer Kalk sich außerdem schon in stark verdünnter Schwefelsäure sehr leicht löst (Kraus).

Auf färberische Weise ist kalkhaltiges Gewebe durch Schwarzfärbung mittelst Argentum nitricum, durch Blaufärbung mit Haemalaun usw. charakterisiert. Der sicherste Beweis für das Vorhandensein von Kalk im Gewebe scheint jedoch immerhin der chemische zu sein.

Kalkhaltige Gewebe weisen oft merkwürdige Beziehungen zu Eisen auf, indem sie prompt sowohl auf Ferrocyansäure, Salzsäure als auch auf Schwefelammonium reagieren (Gierke). Wo Kalk vorhanden ist, wird auffallend häufig auch Eisen vorgefunden, wobei jedoch die Möglichkeit berücksichtigt werden muß, daß es sich evtl. um ein chemisches Kunstprodukt durch Absorption von Eisensalzen aus Fixier- und Härtungsflüssigkeiten handelt (vgl. Noeßke, Hück, Sumita). Soviel scheint jedoch festzustehen, daß dem Kalk eine besonders intensive Affinität dem Eisen gegenüber zugeschrieben werden muß. Die mit Rücksicht auf den Nachweis eines allfälligen Eisengehaltes angestellten Untersuchungen verkalkter Gewebe ergaben inkonstante Befunde. So wurden zum Beispiel verkalkte Thromben, ein Kalkherd eines Mammacarcinoms, verkalkte Nekroseherde in Lymphdrüsen eisenfrei, verkalkte anämische Infarktbildung in der Milz und ebenso centroacinäre Verkalkungsherde der Leber dagegen eisenhaltig gefunden; in Metastasen eines Psammosarkoms zeigte sich neben der Kalk- auch deutlich Eisenreaktion. Bei experimenteller Verkalkung war der Eisengehalt negativ, sowohl in einer durch Arterienligatur wie in einer andern durch Sublimatintoxikation erzeugten Verkalkung bei Kaninchen (Gierke). Die von Gigon beschriebene sog. Eisenkalklunge enthielt das Eisen vorwiegend in der Wandung der mittelgroßen und kleinen arteriellen und venösen Gefäße neben auffallenderweise nur



minimalen Spuren von Calcium, dagegen neben einem sehr hohen Gehalt von Alkalien, Kalium und Natrium.

Die Erklärung des gleichzeitigen Vorkommens von Kalk und Eisen in den Verkalkungsherden wird von den meisten Autoren in der Weise gegeben, daß es sich bei der Verkalkung um das Primäre und bei der Eisenimbibition um einen sekundären Vorgang handelt (Kockel, Gierke, Bittrolff u. a.). Eine gegenteilige Ansicht äußern S. Ehrlich, Schmorl, Sumita. In gewissen Fällen aber ist das gleichzeitige Auftreten von Kalk- und Eisenablagerung nicht unwahrscheinlich (Gigon).

Interessante Befunde wurden bei der chemischen Untersuchung von Knochenstücken Erwachsener einerseits, von embryonalen und neugeborenen Knochen von Mensch und Tier andererseits erhoben. Sie ergeben, daß die Knochen Erwachsener fast konstant negativen Gehalt an Eisen zeigten (Sumita), während dagegen embryonale und neu geborene Knochen am stärksten an den jüngsten Knochenpartien, am ausgesprochensten an den Ossifikationszentren eine Eisenreaktion zeigten. Gestützt auf diese Befunde ist Sumita zu der Ansicht gelangt, daß der Eisengehalt für im Wachstum begriffenen oder neuzubildenden Knochen von wesentlicher Bedeutung sei, gewissermaßen eine für die nachfolgende Verkalkung förderliche Beizung des Gewebes darstelle. Wir hätten also in der physiologischen Verkalkung bei der Skelettbildung die überaus interessante Art der Kalkablagerung vor uns, bei welcher Beizung des Gewebes mit Eisen, wenn auch nicht Grundbedingung, so doch von hervorragender Bedeutung wäre. Inwieweit diese Beizungstheorie für die pathologischen Verkalkungen in Frage kommt, ist unentschieden. Immerhin bleibt gegen dieselbe zu bedenken, daß viele verkalkte Gewebe vollständig eisenfrei gefunden worden sind.

Nachdem wir in Kürze die Gestalt und den Ort der Kalkniederschläge besprochen haben, erübrigt sich, der oder den Ursachen dieser in mannigfacher Beziehung verschiedenartigen Verkalkungsprozessen nachzuforschen. Wir werden dabei sehen, daß ihre Ätiologie ebenso verschiedenartig ist als uns die Verkalkungen selbst makroskopisch und mikroskopisch zu Gesicht kommen.

Eben deshalb ist die Frage der Verkalkungsätiologie eine so komplexe. Die Komponenten, aus denen die Verkalkung resultiert, sind ganz verschiedenartig, indem sie bald mehr in Störungen des mitbeteiligten Gesamtorganismus, bald in vorwiegend oder ausschließlich lokalen Veränderungen begründet sind.

In etwas schematischer Weise kann man, gestützt auf die ätiologischen Untersuchungsbefunde, die festgestellten Ursachen der Verkalkungsvorgänge in drei Gruppen ordnen, die als dystrophische, metaplastische und metastatische Verkalkung bezeichnet werden. Durch



diese Bezeichnungen sind die der Verkalkung zugrunde liegenden Ursachen gut charakterisiert.

Bei der dystrophischen Verkalkung wird der Boden für die Verkalkung durch jede, wie immer beschaffene dystrophische Zellveränderung vorbereitet. Die die Zelldystrophie veranlassenden Momente sind, wie wir sehen werden, außerordentlich mannigfaltige. Am einfachsten liegen wohl die einer degenerativen Zellumwandlung zugrunde liegenden Ursachen, wenn es sich in einem bestimmten Zellterritorium oder auch in ganzen Organen um Störungen in der Blutzirkulation durch verminderte Blutzufuhr oder Blutstauung infolge endarteriitischer resp. endophlebitischer, thrombotischer oder embolischer Prozesse handelt. Zirkulatorische Ernährungsstörungen spielen wohl bei den in bösartigen Tumoren mit überstürzter Zellproliferation und mangelhafter Zelldifferenzierung so häufig beobachteten Zelldegenerationen eine wesentliche Rolle. Einigermaßen analoge Ernährungsstörungen können auch durch Sekretstauungen veranlaßt sein. Diese Ernährungsstörungen führen bei genügender Dauer und Intensität zu den verschiedenartigsten zelldegenerativen Zuständen.

Im Protoplasma beobachteten wir gradatim körnigen Zerfall, einfache Atrophie, Nekrobiose, Nekrose, Koagulationsnekrose und außerdem Degenerationen, wie sie als fettige, schleimige, kolloide, hyaline, hydropische, amyloide bekannt sind. Im Zellkern veranlassen die erwähnten Störungen die bekannten Vorgänge der Chromatolyse, Karyorrhexis und Karyolysis. Alle so veränderten Zellen können der Verkalkung anheimfallen. Treten diese erwähnten regressiven Metamorphosen in hohem Grade und Umfang auf, dann können sich als deren Folge Gewebserweichungen, Verflüssigungen, Verkäsungen und in direkter Folge derselben häufig partielle Verödungen, Schrumpfungen, Vernarbungsprozesse und in letzter Linie wiederum Verkalkung einstellen. Eine interessante pathologisch-anatomische Tatsache möge an dieser Stelle erwähnt sein, die darin besteht, daß ohne oder neben anderweitigen degenerative Metamorphose auslösenden Ursachen in Geschwülsten die Neigung zur Ausbildung einer der zelligen Natur des Mutterbodens entsprechenden Struktur beobachtet ist; exquisite Verhornungsprozesse in Epidermisgeschwülsten, fettige Degeneration in Brustkrebsen, schleimige in Adenomen und Krebsen des Magendarmkanals, kolloide in Schilddrüsentumoren (Borst).

Es handelt sich also im Prinzip um meist innerhalb längerer Zeit sich abspielende regressive Metamorphose als Veranlassung der Kalkniederschläge. Wie in letzter Linie die Verkalkung erfolgt, ist heute noch nicht mit genügender Klarheit festgestellt. Immerhin müssen wir annehmen, daß sich infolge der eingetretenen Veränderungen besondere leider in ihrer Natur noch nicht näher bekannte chemische



Affinitäten der verkalkenden Substanzen zu den in den Körpersäften in kolloider Lösung zirkulierenden Kalksalzen ausbilden, infolge deren eben eine Attraktion des Kalkes erfolgt. Neuere Forschungen scheinen auch darauf hinzuweisen, daß es sich bei der Kalkablagerung nicht sowohl um chemische als vielmehr um rein physikalische Vorgänge handeln möchte. Möge diese oder jene Ursache zu Recht bestehen, die Hauptsache ist, daß die veränderten Substanzen zu sog. Kalkfängern werden, die ihre „Kalkgier" stets aus dem in den Körpersäften genügend reichlichen Kalkmaterial befriedigen können. Wenn eine chemische Ursache für die Kalkaffinität vorliegt, so könnte vielleicht die bereits erwähnte, sicherlich nicht allgemein gültige Präparation durch Beizung mittelst Eisenverbindungen in Frage kommen. Eine Vorstufe des Kalkniederschlages ist wahrscheinlich die Kalkseifenbildung, bei welcher die notwendigen Fettsäuren sowohl aus tiefzersetzten Eiweißkörpern als auch aus abgebautem Zucker stammen. Die Ursache für die Ausfällung der Kalksalze wäre nach Pauli stets der lokale Abbau von Eiweißkörpern, die unzersetzt ein starkes Lösungsvermögen für Kalksalze besitzen, wobei noch als unterstützendes Moment lokale Wasserverarmung eine Rolle spielt (Aschoff).

Es ist bei der allgemeinen Verbreitung und Häufigkeit der Kalkniederschläge nicht verwunderlich, daß degenerative Zustände, wie sie durch den allmählichen Absterbeprozeß der Nekrobiose repräsentiert sind, die Verkalkung einzuleiten pflegen. Die nekrobiotischen Zellzustände sind im kranken Organismus immer wieder und häufig aufzufinden, im Gegensatz zum akuten Zelltod, der so gut wie ausschließlich durch intensive mechanische und chemische Insulte, z. B. bei lokalen Schleimhautverätzungen im obern Teil des Digestionstraktus bei stomachalen Säurevergiftungen und auch als Folge intensivst wirkender Protoplasmagifte verursacht ist.

Wir haben bei der Besprechung der dystrophischen Kalkablagerung zuerst als relativ einfaches Beispiel der durch zirkulatorische Störungen bedingten zellnekrobiotischen Zustände Erwähnung getan; außer dieser Ursache existieren aber eine große Zahl anderer, die zu demselben Endzwecke führen (infektiös-toxische und anderweitig chemische Substanzen, Fieber u. a.) und auf welche wir bei der Besprechung der experimentellen, beim Tier erzeugten Verkalkungen und bei der Erörterung der durch Infektionen, Fieber, Diathesen usw. veranlaßten Niederschläge zurückkommen werden.

Wir wollen noch in aller Kürze auf einige, bereits erwähnte Degenerationszustände mit Verkalkung eintreten. Bei der hyalinen Degeneration zeigen die hyalinen Massen vielfach die Neigung zu Kalkablagerung. Dieselbe kommt dadurch zustande, daß sich das sog. Hyalin, das keinen einheitlichen Körper, sondern eine Reihe von Eiweißkörpern mit



gleichen optischen Eigenschaften ohne Amyloidreaktion darstellt, oft als dicke Fasen, Balken und Bänder in den Saftspalten des Bindegewebes und um die Gefäße zum Teil aber auch als Folge einer Aufquellung und Umwandlung von Interzellularfasern sich entwickelt. Besonders häufig sind die Gefäßwände Sitz hyaliner Entartung mit nachfolgender Verkalkung; in den großen Gefäßen handelt es sich um die Intima, in den kleinern um die Media, während an den Kapillaren gelegentlich eine mantelförmige Abscheidung um das Endothel beobachtet wird. Oft findet man auch hyaline Entartung in Schlingen der Nierenglomeruli, im Bindegewebe der Glomeroluskapsel, in Strumen und Lymphdrüsen, bei chronischen Entzündungen, in tuberkulösem Granulationsgewebe u. a. Die perivasculäre Anordnung der hyalinen Masse als Vorstufe der Verkalkung findet sich ganz besonders charakteristisch in vielen Tumoren (Ernst, Meyer, Linser).

Die die Verkalkung präparierende pathologische Verhornung findet sich besonders reichlich in versprengtem Plattenepithel in subepidermoidalen Cysten, Epidermoiden und Dermoiden, in den von Plattenepithel ausgehenden Krebsen, häufig in Form der geschichteten Hornperlen.

Bei der trüben Schwellung, der hydropischen oder vakuolären Degeneration handelt es sich um Quellung von Eiweißsubstanzen in Form tropfiger Ausfällungen und Entmischung infolge geänderter Löslichkeitsverhältnisse. Diese Zustände führen nicht notwendigerweise direkt zu Verkalkung, es kann sogar zunächst eine völlige Restitution eintreten, während auch beobachtet wurde, daß erst nachträglich auf dem Umwege einer fettigen Degeneration Verkalkung erfolgt. Die schleimige Degeneration ist gekennzeichnet durch das Auftreten einer durch ihren Gehalt an Mucin resp. Glykoproteiden charakterisierten Masse, derselben Substanz, welche normalerweise von Epithelien und Bindegewebe produziert wird. Die kolloide Degeneration findet sich z. B. bei strumöser Erkrankung durch vermehrte Sekretion und Umwandlung ganzer Zellen in Gallertmasse, die bei verminderter Abfuhr zu großen Ansammlungen in dilatierten und eventuell zu größern Hohlräumen konfluierenden Cysten führen kann.

Außer Störungen des Eiweiß- und Flüssigkeitsgehaltes der Zelle gibt es Störungen des Fettgehaltes, die als Vorläufer der Verkalkung zu degenerativer Fettinfiltration oder fettiger Degeneration führen. Außerordentlich verschiedene Ursachen, mangelhafte Blutversorgung, zahlreiche Gifte verschiedenster Art, entzündliche Vorgänge, die teils durch Toxine, teils durch Zirkulationsstörungen, teils durch die fieberhafte Temperaturerhöhung an sich wirksam sind, bedingen wie diese zur Kalkablagerung disponierende Zellumwandlung.

Daß die dystrophische Verkalkung stets als ein Zeichen einer schweren Stoffwechselstörung der Gewebe mit dem Tode verfallene Zellen be-



deutet, ist unter Berücksichtigung der hochgradigen, physikalischen und chemischen Struktur- und Substanzänderungen des befallenen Zellmaterials nicht verwunderlich.

Obwohl schließlich jede Art der Verkalkung regressiv veränderte Zellen im Prinzip eine Konkretion, d. h. Kalkkonkrementbildung, Ausscheidung, Niederschlag von Kalksalzen darstellt, wird trotzdem eine besondere Verkalkungsart als „Konkretion im engern Sinne" in der Literatur weitergeführt. Es handelt sich hierbei um meist massige Kalkablagerung in verändertem Inhalt von Blut- und Lymphgefäßen sowie im Drüsensekret in Drüsenlumina, bei deren Entstehung evtl. auch entzündliche Vorgänge eine ursächliche Rolle spielen können.

Durch diese spezielle Art der Konkretion müssen wohl die sog. Phlebolithen entstanden betrachtet werden, die nach Ribbert verkalkte organisierte Thromben darstellen, deren Hauptmasse im Beginn ihrer Bildung das die Thrombusmasse zusammenhaltende Fibrin und die darin eingelagerten roten Blutkörperchen darstellen; ob die Verkalkung direkt oder erst nach einer besonderen Art der Organisation zustande kommt oder ob beide Momente zusammen zur Verkalkung notwendig sind, ist noch nicht klargestellt. Die in Drüsenlumina gelegenen festen Ausscheidungen, die bei Hemmungen des Sekret- und Exkretabflusses ohne wesentliche entzündliche Erscheinungen sich bilden können, und die wohl als eigentliche Konkremente und bei genügender Härte als Steine bezeichnet werden, besitzen als Gerüst eine eiweißartige Grundsubstanz. Als Konkrementbildung diesen Charakters dürften wohl am ehesten Speichel-, Pancreas-, Prostatasteine, ferner Konkretionen in den Lakunen der Tonsillen, in Präputialsack, Nabel, Darm, Vagina, in Betracht kommen (Borst). Als Steinbildungen ähnlicher Art, bei denen jedoch wesentlich entzündliche Momente in Frage stehen, müssen wohl die Gallen-, Nieren-, Bronchial- und Lungensteine betrachtet werden. Die Gallensteine, die oft radiär und konzentrisch geschichtet sind und aus wechselnden Mengen von Cholestearin, Gallenfarbstoff und Kalk bestehen (durch deren wechselnden Anteil am Aufbau die verschiedenen Typen der Steine veranlaßt sind), bilden sich in gestauten infizierten Gallen entzündeter Gallenblasen und weisen als organische Grundlage von entzündeter Schleimhaut gelieferte Schleim- oder Eiweißsubstanzen auf. Die Nierensteine scheinen nur in seltenen Fällen direkt verkalkendes Sekretionsprodukt intakter Harnkanälchen; meist dürften infolge entzündlicher Vorgänge abgestoßene und abgestorbene Epithelien die Veranlassung zur Verkalkung des Harnkanälcheninhalts geben. Bei den Bronchialsteinen handelt es sich um Verkalkungen im eingedickten Sekret bronchieektatischer Höhlen, die ihrerseits ja immer chronisch-entzündlicher Provenienz sind. Auch die in ihrer Form wechselnden, eigenartigen Lungensteine ent-



stehen offenbar auf entzündlicher Basis. Auch die seltenen Penisknochen (v. Leukossek), als welche knorpelige und echt knöcherne Einlagen in das männliche Glied bezeichnet werden, sind wohl in erster Linie auf Verkalkung und Verknöcherung von bindegewebigen Entzündungsprodukten zurückzuführen (Borst).

Wohl ausschließlich auf Grund von Entzündungsprozessen (entzündliche Irritation) entstanden, sind in der Haut lokale Verkalkung und selbst Knochenbildung als eigentümliche Hautsteine gefunden worden. Solche Beobachtungen liegen vor bei Hauttuberkulose (Lupus vulgaris, Kraus, Löwenbach, Kerl, Lupus erythematodes, Kerl) bei chronischen Ekzemen, artefiziellen Dermatitiden (Riehl), in nicht spezifischer wie in syphilitischer Narbenbildungen (Sehrt), bei chronischer Entzündung und Stauung (Wildbolz). Ein Gegenstück zu solchen sekundären Verkalkungen bilden die Beobachtungen von primären (metastatischen?) Kalkablagerungen, die erst sekundär zu Entzündungen der Kutis führten (Sehrt). Auf die Streitfrage, inwieweit bei der menschlichen Arteriosklerose entzündlich-irritative Prozesse, und in welcher chronologischer Folge ihre Entwicklung derselben bedingen, werden wir bei der Besprechung der experimentellen und mechanisch erzeugten Dystrophien und Verkalkungen zurückkommen. Verkalkung und Knochenbildung in endokarditischen und endarteriitischen Prozessen sind keine große Seltenheit (Rohmer, Mönckeberg). Eine ganz besondere Art einer beim Pferd häufig beobachteten Arterienerkrankung von vorwiegend entzündlicher Natur, bei der die durch die entzündlichen Prozesse bedingten Zerfallsherde im spätern Stadium der Calcination anheimfallen können, ist parasitär bedingt (Sclerostomum bidentatum) (Zinserling).

Als Ursachen für die Kalkablagerung verdienen unzweifelhaft auch mechanische Einwirkungen Beachtung, mögen dieselben plötzliche, heftige sein oder auch als leichte, chronische, nach dem Gesetze der Reizsummation Irritation des Gewebes veranlassen. Ein Beispiel heftigsten traumatischen Insultes ist die Commotio cerebri, in deren Gefolge häufig ausgedehnte Verkalkungen der Hirnrinde unzweifelhaft in durch das Trauma geschädigten Gehirnzellen beobachtet werden. Den Gegensatz dazu dürften vielleicht als Folge der chronisch-mechanisch irritierenden Schädigung die häufig beobachteten Verkalkungen der Herzklappen angesehen werden. Auf die unzweifelhaft komplexe Ätiologie der Verkalkungen des kardiovaskulären Systems, wie sie in ihrer Gesamtheit die Atherosklerose charakterisieren, werden wir bei der Besprechung der zum Studium der letzteren unternommenen Tierexperimente zurückkommen. Als interessante, letzten Endes auf traumatische Läsionen zurückzuführende Geschwulstbildungen mit Verkalkungen seien ein von Sehrt beobachteter Insektenstich und eine



von Walkhoff beobachtete Bißwunde erwähnt; natürlich spielen dabei auch entzündliche Momente eine Rolle.

Inwieweit bei den ausschließlich im Senium beobachteten häufigen Verkalkungen der Rippenknorpel und Trachealringe (Engelbrecht) und bei den nur bei alten Leuten beobachteten sog. Hautsteinen der Streckseiten der Unterschenkel neben eigentümlichen Altersdystrophien chronisch-irritative Momente in Frage stehen, ist wohl nicht ohne weiteres zu entscheiden.

Daß auch Parasiten in den durch sie veranlaßten Gewebsveränderungen Veranlassung zu Kalkablagerung geben können, davon haben wir bereits ein Beispiel in der häufigen Erkrankung der Aorta des Pferdes durch Sclerostomum bidentatum gegeben; die sog. Steiner'sche Krankheit und die von Gergo beschriebene Affektion, die sich klinisch durch zum Teil verkalkende, fibröse Geschwülste auszeichnen, sind in ihrer Ätiologie nicht sichergestellt, die Möglichkeit einer parasitären Erkrankung ist jedoch nach Ansicht der Autoren wahrscheinlich.

Darier, der schon vor Jahren die doch im ganzen seltenen subkutanen verkalkten Hauttumorbildungen unter die Gruppe der granulomes calcaires souscutannées einreihte, glaubte trotz negativer Resultate aller mykologischen Nachforschungen an eine parasitäre Ursache dieser Gebilde, einerseits gestützt auf den klinischen Verlauf des Leidens, andererseits zum Teil basierend auf das Experiment Duret's, dem es gelang, durch subkutane Implantation eines entsprechenden Tumorstückchens bei einem Meerschweinchen an der Impfstelle und am vorderen Leberrand eine kleine Plaque mit Kalkinfiltration zu erzeugen mit einem dem implantierten Tumor histologisch ähnlichen Bild. Zur Erklärung des negativen, mykologischen Befundes glaubte Milian (Lewandowsky), daß im Stadium der Verkalkung evtl. der Parasit bereits verschwunden sein könnte. Die Ätiologie wenigstens eines Teiles der in Frage stehenden verkalkten Hauttumoren, ist unzweifelhaft in neuerer Zeit als Kalkmetastase klargestellt worden.

Neben diesem eben behaupteten parasitären Ursprung eigentümlicher, verkalkter Hauttumoren wird für die Entstehung derselben auch eine besondere, der Gicht analoge Kalkdiathese verantwortlich gemacht. Schon Virchow sprach von einer kalkigen oder erdigen Dyskrasie; in gleicher Weise Teissier von einem Diabète phosphatique (Morel-Lavallée). Als Beispiel solcher dyskrasischer Verkalkungen müßten solche Beobachtungen gelten, wo multiple Unterhautverkalkungen gleichzeitig bei Bruder und Schwester, mit Lieblingslokalisation in Gelenken und Extremitätenenden, mit schwerem Verlauf, evtl. mit Kachexie beobachtet wurden (Lewandowsky, Morell-Lavallée, Wildbolz). Den Befund von Geschwüren auf den Endphalangen mit kalkig-breiigen Massen und phosphorsauerem Kalk ohne



Harnsäure erwähnen auch Morel-Lavallée und Wildbolz, ohne nähere Kenntnis einer besonderen Ätiologie. Das typische Beispiel vielleicht einer kalkigen Dyskrasie bietet die Calcinosis universalis sive interstitialis (Versé). Versé sieht in den bei dieser Krankheit auftretenden Kalkablagerungen im gesamten Bindegewebsapparat eine Konstitutionsanomalie, deren Haupterscheinung eben die ausgedehnte Verkalkung repräsentiert.

Es ist feststehend, daß der Krankheitstypus der Calcinosis interstitialis mit demjenigen der Myositis ossificans progressiva als Bindegewebserkrankung nahe verwandt ist (Kerl).

In Tierexperimenten, welche zur Klärung der komplizierten Genese der menschlichen Arteriosklerose dienen sollten, die ihrerseits primär eine von produktiver Bindegewebswucherung und Verkalkung gefolgte fettige Degeneration bestimmter Wandelemente der verschiedensten Gefäße darstellt (Aschoff), wurden Verkalkungen beim Kaninchen auf verschiedenstem Wege erreicht. Josué gelang es 1913 zuerst, durch lange Zeit fortgesetzte Adrenalininjektion beim Kaninchen Aortenverkalkung zu erzielen, die er als Folge einer dauernden Blutdrucksteigerung ansprechen zu müssen glaubte; Josué's Versuche, von zahlreichen Forschern nachgeprüft, wurden nur zum Teil bestätigt. Die Kalkbefunde waren in bezug auf Konstanz und Ausdehnung der erreichten Verkalkungen variabel, so daß an Stelle oder neben dem supponierten ätiologischen Moment der Erhöhung des Blutdruckes besondere Disposition der Versuchstiere und die bei den Versuchstieren eintretende, mit Glykosurie verlaufende Kachexie mitverantwortlich gemacht wurde. In diesem Sinne sprechen auch Versuche, die mit unphysiologischer Ernährung des Kaninchens mit positivem Resultat in bezug auf Verkalkungen unternommen wurden; z. B. Fütterungen von Leber- und Nebennieren (Lubarsch) Hühnereier und Eigelb in Milch, Milch-Brotfütterung (Saltikow, Steinbiß, Rautenberg, Kossa, Philosophow). So wurde eine rein alimentäre oder diätetische Atherosklerose erzeugt, gewiß ein Beweis dafür, daß der von Josué und anderen bei den Adrenalinversuchen angesprochene erhöhte Druck zum mindesten nicht allein Gefäßverkalkungen veranlaßt. Saltikow führt diese Schädigungen auf dadurch erzeugte quantitative Differenzen im Nahrungscholestearin zurück, im Hinblick auf den vermehrten Cholestearingehalt des Blutes von Arteriosklerotischen. Die Bedeutung harntoxischer Schädigungen bewies Rautenberg, ebenso Kossa, durch das Experiment der Ureterenunterbindung und Nierenexstirpation.

Auch Injektion der verschiedensten Salzlösungen z. B. von Quecksilber-, Blei- und Zinksalzen in die Ohrvene nach Philosophow waren imstande, Gefäßerkrankungen mit Kalkinkrustation zu erzeugen. Besondere Wichtigkeit kommen vielleicht für die Entstehung auch der



menschlichen Arteriosklerose den auch zur experimentellen Tierbehandlung verwendeten Bakterien (besonders Staphylokokken [Saltykow]) und deren Toxinen mit Rücksicht auf die häufigen leichten und schweren infektiös-septischen Affektionen zu.

Die aus diesen verschiedenartigsten Experimenten hervorgegangenen Resultate beweisen mit Bestimmtheit, daß wenigstens beim Tiere die mannigfaltigsten Schädigungen Gefäßveränderungen und Verkalkungen hervorrufen können, wobei übereinstimmend zugegeben wird, daß weder durch diese oder jene Art des Experimentes auch eine nur annähernd dem Bilde der menschlichen Atherosklerose entsprechende Erkrankung beim Tiere erzeugt werden konnte. Es ist demnach wohl notwendig, auch für die Atherosklerose des Menschen eine komplexe Ursache anzunehmen, um so mehr, als dieselbe (wenigstens fettige Entartungen) schon in relativ früher Jugend beobachtet sind, wo nach der wohl etwas veralteten sog. Abnutzungstheorie ein dauernd erhöhter Blutdruck das ätiologische Hauptmoment noch nicht hätte spielen können.

Auffallend ist die Seltenheit der Spontansklerose beim Tier (Kaninchen und Pferd) im Gegensatz zum Menschen (Steinbiß, Zinserling). An dieser Stelle seien auch die auf experimentelle Weise erzeugten Verkalkungen bestimmter Organe erwähnt, wie durch Einbringen von Knochenkohle, ferner durch Gifte wie Hg., Cl., Cu., P., J. usw. Auch nach intramuskulären Salvarsaninjektionen sind in Nekrosen Verkalkungen nachgewiesen worden (Barth, Dalla-Favera u. a.) Kerl.

Eine zweite große Gruppe von Verkalkungsvorgängen ist bedingt durch Prozesse, die als Metaplasie bezeichnet werden, worunter man allgemein die Umwandlung eines Gewebes in ein anderes mit morphologisch und funktionell verändertem Charakter versteht. Der Metaplasie sind wohl nur Deckepithelien und Stützsubstanzen unterworfen (Borst, Aschoff). So ist denn die Entstehung von Knochen und Knorpel aus gewöhnlichem Bindegewebe weit vertreitet. Der metaplastische Vorgang scheint dabei wesentlich ein indirekter zu sein, indem die metaplasierende Zelle zunächst eine Regeneration und nachfolgend eine Umdifferenzierung eingeht (Aschoff). Der durch Metaplasie gebildete Knochen ist häufig atypisch gebaut („rudimentäres", „osteoides" Gewebe), repräsentiert jedoch in den meisten Fällen geflechtartigen oder lamellösen Knochen mit Markräumen oft mit regulärem blutbildendem Mark. Solch metaplastischen Knochen findet man in den allerverschiedensten Organen und Geschwülsten z. B. bei der Heilung von Knochenbrüchen, in Chorioidea, Sclera, Pia und Dura mater, im Endokard, in Herzklappen (Rohmer, Rosenstein), in pleuritischen Schwarten, in der Lunge (Pollack) in verschiedener (diffuser, tuberöser und verästelter) Form, in Lymphdrüsen (Pollack), in strumösen



Schilddrüsen (Struma ossea [Sehrt]), in Tonsillen (Deichert, Borst), in den Muskeln bei Myositis ossificans progressiva, in Nieren (Sacerdotti), Nebennieren, Ovarien, Tuben, Hoden, Nebenhoden (Ribbert), Magen, Leber, in der Haut, speziell in Narben derselben, nach traumatischen Einwirkungen; endlich im Stroma der verschiedensten Geschwülste: Fibroma petrificans und ossificans, Lipoma petrificum und ossificans (Zuckermann), Chondroma ossificans (Tracheopathia osteoplastica), Cavernom, Angioma ossificans, Carcinoma ossificans und petrificum (Axhausen, Aßmann, Gruber), Ulcus rodens, Carcinoma psammosum, Psammocarcinom, Sarcoma ossificans (Borst).

Die dritte Gruppe der Kalkablagerungen umfaßt diejenigen Kalkniederschläge, welche als sog. metastatische bezeichnet werden. Die Kalkmetastasie kommt dann zustande, wenn infolge Knochensubstanz zerstörender Krankheitsprozesse (maligne, häufig medulläre Tumoren wie Knochencarcinome und Sarkome, Eiterprozesse, Osteoporose bei Ostitis syphilitica, Osteoporosis senilis universalis, multiples Myelom oder Myelomatosis ossium [Tistwitsch], Osteomalacie (Siebenmann)) eine Lösung der vorher fixierten Kalksalze und dadurch eine Überschwemmung der Gewebssäfte mit denselben eintritt. Während also bei den dystrophischen und metaplastischen Verkalkungsvorgängen die Kalkbilanz des Körpers eine normale ist, ist die Erhöhung derselben bei der metastatischen Verkalkung Grundbedingung. Die Lokalisation der metastatischen Kalkniederschläge scheint im wesentlichen in degenerativ veränderte Zellen zu erfolgen, z. B. ein Fall von Kalkmetastasen der Haut, die nach der Beobachtung von Jadassohn sich auf dem Boden von Stiae entwickelten, und interessanterweise den Beginn der Verkalkungen gerade in den im Stiragewebe zerrissenen, elastischen Fasern nachweisen ließ.

Wenn Kalkniederschläge in wenigstens als normal imponierendem Gewebe eintreten, so scheint dieser Vorgang in inniger Beziehung zum Säurestoffwechsel zu stehen z. B. Gefäßwände, Lungen, Magen, Nieren, da nach Askanazy und Hofmeister die Vorstellung begründet ist, daß in diesen Organen infolge der Säureausscheidung (Kohlen-, Salz- und Harnsäure) eine stärkere Gewebsalkalescenz und dadurch ein geringeres Lösungsvermögen für Kalksalze eintritt. Mit dieser Auffassung stimmen die vorwiegend metastatischen Ablagerungen in den oben angegebenen Organen überein. Die dauernde, zu Metastasen führende Blutüberschwemmung mit Kalksalzen ist wahrscheinlich dadurch veranlaßt, daß der Darm, der Hauptausscheidungsort für Kalk (Dickdarm), zwar relativ große Kalkmengen, aber nur soweit sie im Bereich des Normalen liegen, eliminieren kann, daß er jedoch in den Fällen, wo der Kalkgehalt des Blutes übermäßig gesteigert ist, über ein gewisses Quantum der Ausscheidung nicht hinaus kann, und nun die



Nieren vikariierend eintreten müssen; sind diese aber insuffizient, so scheidet sich Kalk in den Geweben ab (Froboese). Diese Insuffizienz der Nieren aber ist bei pathologischer Kalküberladung des Blutes ein so häufiges pathologisch-anatomisches Vorkommnis, daß ursächliche Beziehungen zwischen Niereninsuffizienz und Kalküberladung sehr wahrscheinlich erscheint.

Es liegen jedoch auch Beobachtungen vor, wo Verkalkungen gleicher und ähnlicher Lokalisation infolge einer Kalküberladung des Blutes bei fehlender Knochenerkrankung sich zeigten. Man hat dabei an eine verminderte Kalkausscheidung infolge der hierbei meist beobachteten chronischen Nephritis und dadurch bedingte Blutveränderung, die ein verringertes Lösungsvermögen für Kalksalze bedingt, gedacht. Tanaka hat bei Hunden durch Einspritzungen von Kalklösungen entsprechende Kalkablagerungen erzeugt. Es erscheint also, daß sowohl absolute wie für die Lösungsfähigkeit des Serums relative Kalküberladung des Blutes zu Kalkabscheidung in den physiologisch und pathologisch disponierten Geweben führen kann. Eine derartige Kalkstoffwechselstörung kann man mit dem Namen der Kalkgicht (M. B. Schmid) bezeichnen (Aschoff). Solche oder ähnliche Beobachtungen haben wir wohl schon unter den Dyskrasien erwähnt.

Eine merkwürdige Art von Metastasierung im Sinne einer Art lokaler Verlagerung des Kalkes beschreibt Nunokawa bei Usura cranii, wobei er ausschließlich in den den betreffenden Usuren angrenzenden, äußern Partien der Pachymeninx Kalkablagerung beobachtete im Gegensatz zur gewöhnlichen Kalkmetastase, bei der oft geradezu nur die innere Lage der Dura mater befallen wird.

Wir finden nur mit ganz seltenen Ausnahmen eine um die Kalkinkrustation etablierte entzündliche Reaktionszone, die im allgemeinen je nach der Art der Verkalkung und dem Stadium des Prozesses ein verschiedenes Aussehen darbietet. Bald finden sich bloß einfache Rundzelleninfiltrate, bald reichliche Infiltration mit polymorphkernigen Leukocyten, bald erscheint ein eigentliches Granulationsgewebe mit seinem bekannten Zellgemisch von Fibroblasten, Epitheloidzellen, Lymphocyten, Leukocyten, Plasmazellen und auch Riesenzellen. Es ist jedoch wahrscheinlich, daß die entzündliche Reaktion keineswegs stets Folge der Inkrustation ist, sondern ihre Entstehung derselben Ursache wie die Verkalkung selbst verdankt.

Den Riesenzellen in der Umgebung von Kalkinfiltration scheint eine besondere Verbreitung und Bedeutung zuzukommen. Sie zeigen vielfach einen ganz kolossalen Kernreichtum (bis 70) (Manasse). Es scheint, daß der abgelagerte Kalk als Fremdkörper wirkt und die Riesenzellen als sog. Fremdkörperriesenzellen, denen phagocytäre und amöboide Eigenschaften zugeschrieben werden, aufgefaßt werden müssen.



Dementsprechend sind dann auch häufig im Riesenzellleibe wohl auf phagocytotischem Wege in dieselben gelangte Kalkkörner nachgewiesen (Francke), in Analogie zu vielen anderen Einschlüssen; z. B. verhornte Epithelzellen (Becher, Petersen, Schwarz), Fettsäurenadeln und rhombische Cholesterintafeln (Joannovics, Manasse), strahlige Einschlüsse (Iwanzoff), zerfallene elastische Fasern (Ssudakevitsch), Leukocyten (Manasse). Diese Befunde zeigen einwandfrei die resorbierende Tätigkeit der Riesenzellen, denen eine bedeutende Rolle bei der Zerstörung verkalkter Zellager zugesprochen werden muß. Nach F. und E. Marchand soll die Stärke der Riesenzellbildung umgekehrt proportional sein der Resorptionsfähigkeit des betreffenden Fremdkörpers; allerdings sind häufige Ausnahmen vorhanden (Stieda).

Ein auffallendes gegensätzliches Verhalten zeigen Riesenzellen in denjenigen Fällen, wo die Bildung von Riesenzellen quasi als Durchgangsstadium bei der Verkalkung erscheint. Der Verkalkungsprozeß geht dabei wahrscheinlich so vor sich, daß in unmittelbarer Nähe der kleinsten Gefäße eine abnorme Proliferation von Bindegewebszellen stattfindet, welche in Riesenzellen übergehen, die ihrerseits hyalin denerieren und verkalken (Stieda, Perthes).

Die fortgeschrittenste und ausgesprochenste Gewebsreaktion in der Umgebung von Kalkinfiltration repräsentiert zweifellos die ausgesprochene, bindegewebige Kapselbildung, ein Balg meist mit viel Gefäßen und massiger Rundzelleninfiltration. Diese Kapselbildung ist sicher vielmehr als Folge eines langsamen, gutartigen Prozesses, der evtl. infolge Verkalkung selbst zum Stillstand gekommen ist, anzusehen, als daß sie ihrerseits umgekehrt den Prozeß durch Abkapselung streng lokalisiert gehalten und zu einem benignen gestaltet hätte. Bei verkalkenden malignen Neubildungen ist diese Kapselbildung entweder gar nicht oder nur rudimentär entwickelt, auf keinen Fall vermag sie den Durchbruch des Neoplasmas zu verhindern und den malignen Prozeß zu einem benignen zu gestalten.

Ein Wort noch zur klinischen Diagnose der Verkalkungen. Oberflächlich gelagerte verkalkte Gebilde, vor allem die verschiedenen Arten von sog. Hautsteinen, lassen natürlich durch die Palpation ihres Härtegrades wegen den Verdacht auf Verkalkung aufkommen. Täuschungen können durch Verwechslung mit hochgradig verhornten Gebilden eintreten. Für die Diagnose tiefliegender verkalkter Gebilde ist man wohl ausschließlich auf die Radiographie angewiesen. Subcutane und periarticuläre Verkalkungen z. B. ergeben intensive Schatten zwischen Haut und Knochen; andere charakteristische Photogramme entstehen z. B. bei Myositis ossificans progressiva, bei Kalkablagerung in entzündeten Schleimbeuteln (Bergmann und Stieda, Krüger),



bei verkalkten Geschwülsten aller Art, bei Verknöcherung der Trachealknorpel (Eug. Fränkel).

Für den Pathologen äußern sich Verkalkungen der zu untersuchenden Gewebe je nach der Intensität der Inkrustation in verschiedenster Weise. Stärkere Verkalkungen sind für das Mikrotom unschneidbar und müssen unbedingt vorgängig entkalkt werden. Leichtere Verkalkungen äußern sich beim Schneiden durch das charakteristisch knirschende Geräusch; nur selten lassen sich noch ohne Entkalkung wenigstens feinere Schnitte herstellen.

Es folgt nunmehr die Beschreibung der einzelnen meiner Arbeit zugrunde liegenden Präparate. Zusammenfassend mache ich über die Herstellung derselben folgende Angaben:

Fixierung in Alkohol, Entkalkung nach Schaffer 14 Tage in 5 proz. Salpetersäure. Einbettung in Paraffin, z. T. auch in Celloidin. Schnittdicke 10 μ. Schlittenmikrotom. Färbungen außer mit Hämalaun-Eosin mit Pikrinsäure-Fuchsin nach Van Gieson, mit Karbol-Thionin nach Nicolle, mit polychromem Methylenblau, mit Carmin, mit Methylgrünpyronin nach Unna-Pappenheim, mit Argentum nitricum.

Fall 1. Verkalktes Atherom. Klinische Details unbekannt. Unvollständige Entkalkung.

Das Präparat erscheint bei Lupenvergrößerung als allseitig geschlossener, dickwandiger, glatt ausgeschälter cystischer Tumor mit unregelmäßig gestaltetem Cysteninhalt von längsovaler Gestalt. Bei der Durchsicht des Präparates mit schwacher Vergrößerung läßt sich um den Tumor eine geschlossene, solide Membran erkennen, die bei starker Vergrößerung als aus meist kernlosen, dicht zusammengedrängten Bindegewebsfasern besteht. An einzelnen Stellen erscheint die Membran wellig aufgelockert. Dieser Membran nach innen zu dicht anliegend findet man an verschiedenen Stellen des Präparates eine mehrschichtige Epithellage, deren einzelne Zellen nach außen zu den Charakter von Plattenepithelien und von Stachel- und Basalzellen nach innen zu tragen. Einzelne Zellen der Basalschicht führen deutlich Pigment. Die Zellstruktur ist an vielen Stellen verschwommen, auch an den guterhaltenen Zellen ist meist Vacuolenbildung mit Abdrängung des Kernes an die Zellmembran zu konstatieren. An andern Stellen ist diese Epithellage infolge Zelldegeneration nur mehr durch undeutliche Zellreste und Kerntrümmer angedeutet; vielerorts fehlt sie sogar vollständig. An die Umfassungsmembran resp. deren Zellbelag schließt sich nach innen eine der Van-Gieson-Färbung entsprechend hellgelb gefärbte, meist homogene, an einzelnen Stellen deutlich geschichtete Masse an, in der von Zellstruktur so gut wie nichts mehr nachweisbar ist. Es repräsentiert diese Masse Hornlamelle auf Hornlamelle in konzentrischer Schichtung. Während schon durch die ganze Dicke dieser Schicht unregelmäßige, entsprechend der konzentrischen Schichtung parallel verlaufende Spaltbildungen zu konstatieren sind, erfolgt in ihren zentralsten Schichten eine ausgiebigere Aufsplitterung mit Abbröckelung unregelmäßiger Massen, die schließlich als amorphe Masse in Form von Lamellen, Strängen und Schollen den größten Teil des Hohlraumes ausfüllt.

In dem entkalkten Präparat finden sich in den beschriebenen homogenen Lamellen, die der Epithelschicht anliegen, und zum Teil auch in dieser selbst, schwarz gefärbte Kalkniederschläge in verschiedenster Form zum Teil unregelmäßig verstreut als kleinere und größere Körner, zum Teil in Form von leichten wolkigen Trübungen oder netzartigen Bildungen, vielfach mit dickeren, massigeren



oder klumpigeren Niederschlägen. An wenig Stellen sind diese Niederschläge derart dicht, daß das Präparat vollständig undurchsichtig erscheint. Im abgebröckelten Cysteninhalt sind keine Niederschläge von Kalk mehr zu konstatieren.

Fall 2. Verkalktes Atherom. Klinisch handelt es sich um einen kleinen Tumor der behaarten Kopfhaut einer älteren Frau. Keine Entkalkung.

Im Präparat ist nur ein Teil der Wand und des Cysteninhaltes des Tumors erhalten. Die Struktur der einzelnen Teile entspricht im wesentlichen den im vorigen Präparat beschriebenen Verhältnissen. Der Epithelbelag ist jedoch viel deutlicher und überall erhalten. Die Zellstruktur ist gut erkenntlich, und die Kerne distinkt gefärbt. Die Vacuolenbildung ist nur andeutungsweise vorhanden. Kalkniederschläge sind in Form ziemlich reichlicher Körner und Körnchen zu konstatieren. Im Gegensatz zum vorigen Präparat sind diese Konkremente im Cysteninhalt selbst vorhanden.

Dem Tumor anliegend findet sich subcutanes Fett- und Bindegewebe von normaler Beschaffenheit, ohne wesentliche entzündliche Reaktion. Daran anschließend findet sich eine Partie histologisch normaler Kopfhaut mit reichlichen Haaranlagen, mächtig entwickelten Talgdrüsen und derber kollagener Bindegewebsfaserung.

Fall 3. Verkalktes Epidermoid. Klinisch handelte es sich um einen kleinen, knochenharten Tumor der Haut des Oberschenkels einer älteren Frau. Bei der Exstirpation zeigte sich eine erbsengroße Cyste mit breiigem Inhalt. Nahezu vollständige Verkalkung.

Bei Lupenvergrößerung erkennt man im Präparat deutlich drei voneinander scharf geschiedene Abschnitte. Bei schwacher Vergrößerung erscheint der eine Teil als Haut mit subcutanem Gewebe, der andere Teil zeigt ein in der Tiefe des letztgenannten Gewebes liegendes, scharfabgesetztes kugeliges Gebilde mit peripherem Bindegewebsring und zentralen Epithellagern; der dritte Teil, seitlich davon, in gleicher Höhe in subcutaner Lagerung, zeigt das eigentliche besonders charakteristische Tumorgewebe.

Bei der genaueren Betrachtung der einzelnen Teile ergibt sich folgendes: Die über das ganze Hautstück sich erstreckende Epidermis zeigt nirgends ein von der Norm abweichendes Verhalten. Ebenso bieten Papillarkörper, reticuläres und subcutanes Gewebe ein normales Bild. Nur an einzelnen Stellen sind die Zellager des Rete Malpighii vermehrt. Die Retezapfen sind daselbst fast ausgeglichen. An einer Stelle finden sich Knäueldrüsen. Talgdrüsen fehlen vollständig. Die Gefäßverhältnisse scheinen normal zu sein.

Den größten Teil des Präparates bildet der zunächst zu beschreibende Tumor. Dieser Tumor zeigt eine vollständige geschlossene, bindegewebige Kapsel, die auf größere Strecken hin auf eine dünne, membranartige Lamelle, bestehend aus dichtgedrängten Bindegewebsfibrillen mit stark abgeplatteten Kernen, reduziert ist, während sie an einzelnen Stellen zu großer Mächtigkeit anschwillt. Hier sind die Bindegewebsfibrillen mit ihren spindelförmigen Kernen sehr deutlich zu erkennen. Stellenweise findet sich eine kleinzellige Infiltration. Dieser Bindegewebsmembran nach innen zu aufgelagert finden sich stellenweise sehr deutlich platte Zellen epithelialen Charakters, während die an diese zentralwärts direkt anstoßenden Zellen eine mehr polygonale oder rundliche Gestalt haben. Die Kerne dieser Zellen sind groß, bläschenförmig, chromatinreich und gut gefärbt. Von diesen Zellschichten ohne Unterbrechung ausgehend lassen sich nach den von der angegebenen Bindegewebsmembran umschlossenen Hohlraum zu Gebilden verfolgen, die bei schwacher Vergrößerung im Hämalaun-Eosin-Schnitt als homogene, glänzende, gelblich bis blaß oder dunkler rosa gefärbte Massen erscheinen, während sich bei starker Vergrößerung in denselben noch eine deutliche Zell-

struktur nachweisen läßt. Die einzelnen Zellen sind dicht zusammengedrängt und haben ein fein granuliertes Aussehen. Die Zellkerne sind vollständig verschwunden oder nur in Umrissen angedeutet; nur an einzelnen wenigen Stellen sind solche noch in Rudimenten blaß gefärbt vorhanden. Das Ganze macht den Eindruck eines eigentümlichen wabigen Baues. An einzelnen Stellen findet sich sehr deutlich konzentrische Schichtung innerhalb der Stränge. Solche Massen ziehen nun in der mannigfaltigsten Form (als gestreckte Balken, als kolbige oder mehr kreisförmige Gebilde, z. T. dicht aneinander gelagert oder direkt anastomosierend, z. T. voneinander weit abliegend und isolierte Nester bildend) und in verschiedener Richtung durch den angegebenen Hohlraum. An einzelnen Stellen findet sich dieses zellige Material mehr in Form amorpher, krümeliger oder faseriger Massen mit kaum angedeuteter Zellstruktur und undeutlich gefärbten Resten von Zellkernen. Es handelt sich hier um weitgehende degenerative Metamorphose der zelligen Elemente im Sinn von Nekrose und ganz besonders typischer Verhornung. Nur wenige Zellstränge und Nester bestehen aus wohlerhaltenen, dicht gedrängten Zellen von rundlicher oder polygonaler Gestalt mit großen, chromatinreichen, dunkelgefärbten Kernen und feingranuliertem Plasma. (Diese Zellen stimmen in Form, Größe und Aussehen überein mit dem Zellmaterial des Stratum granulosum der Epidermis.) Stellenweise läßt sich direkt eine konzentrische Schichtung solcher Zellkomplexe in die degenerativ veränderten Territorien verfolgen, indem die Kernfärbung verschwindet und nur noch der Zelleib als glänzende, granulierte Masse sichtbar ist.

Diese beschriebenen Stränge sind ihrerseits eingelagert in eine meist zellreiche Stützsubstanz fibrillären Bindegewebes. Die Bindegewebszellen sind meist sehr gut erhalten, nur an einzelnen Stellen zeigt sich eine hyaline Homogenisierung. Neben gewöhnlichen Bindegewebsfibrillen mit ihren typischen Kernen finden sich reichlich bläschenförmige Kerne von Fibroblasten, daneben auch Lymphocyten und polymorphkernige Leukocyten sowie ganz vereinzelte Plasmazellen. Derselbe Infiltrationsbefund läßt sich an einzelnen Stellen der Bindegewebskapsel und im Bindegewebe des Nebentumors erheben. Als besonders charakteristischer Bestandteil dieses Bindegewebes finden sich sehr zahlreiche, meist deutlich granulierte Riesenzellen, z. T. angelagert an die metamorphosierten Zellstränge, z. T. unregelmäßig im Innern des Bindegewebsstromas zerstreut. Die Kerne, deren Zahl sehr wechselt, von 10—20, sind entweder zusammengedrängt mehr an eine Stelle der Zellmembran angelagert oder unregelmäßig über den Zellleib zerstreut: Sie bilden das typische Bild von Fremdkörperriesenzellen. Einzelne größere Gefäße im Bindegewebe erscheinen dilatiert und mit Blutkörperchen vollgepfropft. Die Capillaren zeigen an einzelnen Stellen Proliferation des Endothels. An verschiedenen Stellen des Bindegewebes sind intercellular gelagerte, feinschollige, gelbliche Pigmentmassen (Hämosiderin) zu sehen. Dieses wirre Durcheinander von epithelialen und bindegewebigen Strängen gibt dem Ganzen ein zierliches, mosaikartiges Bild von besonderem Aussehen. Dies Mosaik ist nun nicht überall vollständig geschlossen. Vielerorts erscheinen die epithelialen Zellstränge von der Stützsubstanz retrahiert, ja sogar von derselben vollständig losgelöst und somit in Hohlräume eingelagert.

Von Kalkniederschlägen sind im Präparat nur noch Andeutungen in Form von dunkleren, blauvioletten Säumen an einzelnen, degenerativ veränderten epithelialen Zellsträngen vorhanden, während das gut erhaltene Bindegewebe vollständig frei davon erscheint. Der von diesem Haupttumor durch einen breiten Bindegewebezug abgetrennte kleine, kugelige Nebentumor zeigt im Zentrum mehrere längliche und rundliche Epithelzellnester mit gut erhaltenen Zellen desselben Charakters wie im Haupttumor. Im Innern dieser Zellager finden sich ver-



einzelt kleine Nekroseherde mit verschwindender Kernfärbung. Der allseitig umschließende Bindegewebsring besteht aus dichtem, fibrillärem Bindegewebe mit wechselnder Zellinfiltration verschiedenartiger Zellen. An der Peripherie des Bindegewebsringes finden sich viele dilatierte Gefäße.

Beide Tumoren lassen keine Andeutung eines Zusammenhanges mit der überliegenden Epidermis oder den Anhangsgebilden erkennen.

Fall 4. Verkalktes Epidermoid. Klinisch handelte es sich um einen knochenharten Knoten in der Haut. Unvollständige Verkalkung.

Bei Lupenvergrößerung präsentiert sich das Präparat als ziemlich großer, elliptisch geformter, mit der Längsachse zur Hautoberfläche parallel gelagerter Tumor von außerordentlich zierlicher, mosaikartiger Struktur, in dem rotgefärbte Stränge und Nester mit dazwischenliegendem, im Hämalaun-Eosin-Schnitt mehr bläulichrot gefärbtem Gewebe abwechselt. Nach oben zu ist der Tumor von einer ununterbrochenen Lage von Epidermis bedeckt. Die näheren Details sind folgende: Die Epidermis zieht sich lückenlos durch das ganze Präparat durch, sie ist auf relativ geringe Dicke reduziert und abgeplattet. Die Epithelzapfen resp. die Papillen sind nur in geringer Längenentwicklung vorhanden. Unter der Epidermis findet sich überall im Bereich des Tumors eine relativ dünne Schicht parallelfaserigen, derben, ziemlich zellreichen Bindegewebes, ohne Knäueldrüsen und Haaranlagen. Solche treten erst an den Seiten des Tumors auf in normaler Entwicklung. Bemerkenswert erscheint, daß auf der geneigten Seite einer Haaranlage zwei Arrectores pili zu sehen sind. Der eine, auf eine bedeutende Länge getroffene Arrector liegt dem Tumor näher. Es scheint demselben (soweit dies ohne Serienschnittverfolgung möglich ist) Haaranlage und Talgdrüse zu fehlen. Die zwischen Epidermis und Tumor liegende Bindegewebsschicht zeigt wohl zum größten Teil als Kunstprodukt Auffaserung, jedoch immerhin so, daß dem Tumor eine kontinuierliche, wenn auch oft recht dünne Bindegewebslamelle aufliegt. In seiner untern seitlichen Partie erscheint der Tumor angerissen, so daß immer nur hier und da Andeutung von Kapselbildung zu konstatieren ist, wo man den bestimmten Eindruck des natürlichen Tumorabschlusses hat.

Es handelt sich wohl um einen geschlossenen Bindegewebsring, in dessen Hohlraum wir das Bild wiederkehren sehen, das wir im vorigen Fall des näheren beschrieben haben. Es wechselt in derselben Folge epithelialer und bindegewebiger Anteil des eigentlichen Tumorgewebes. Die epithelialen Stränge zeigen in Rosafärbung fast durchweg die angegebene wabige Struktur, bedingt durch dichtgelagerte, kernlose, granulierte, hornige Zelldegenerate, innerhalb welchen oft auch typische Schichtungskugeln zu konstatieren sind. Nur an ganz wenigen Stellen finden sich kleine Inseln wohlerhaltener epithelialer Zellen, die allmählich in das verhornte Material übergehen, indem die Kerne sukzessive kleiner und blasser werden, um schließlich vollständig zu verschwinden.

Der bindegewebige Anteil des Tumors findet sich zwischen den epithelialen Massen, zum Teil in Form eines wohlerhaltenen, meist ödematös gequollenen, fibrillären Gewebes mit den typischen spindeligen Kernen, und z. T. in hyaliner Degeneration. Im Bindegewebe finden sich da und dort nur spärliche Infiltrate von Lymphocyten, Leukocyten und vereinzelten Plasmazellen; reichlich dagegen sind Riesenzellen von derselben Beschaffenheit und Anordnung wie im vorigen Fall. Das Bindegewebe enthält reichliche Gefäße, die sämtlich Dilatation, z. T. Endothelproliferation zeigen. Die epithelialen Stränge sind wie im vorigen Fall vielfach vom Bindegewebsstroma retrahiert, so daß Spalten und Höhlen bestehen, die z. T. auch innerhalb des Bindegewebes liegen.

Kalkniederschläge sind auffallend reichlich und in verschiedener Form zu konstatieren. Vielfach erscheinen die epithelialen Zellstränge fast vollständig



von einer wolkigen oder auch feinnetzigen bläulichen und blauvioletten Trübung durchsetzt, die sich stellenweise bis zur Undurchsichtigkeit steigert. An den Bändern der Epithelstränge lagern oft breite, undurchsichtige, wie angefressen erscheinende dunkelblauviolette Säume. An einzelnen Stellen lassen sich die Kalkniederschläge über weite Strecken durch epitheliale und bindegewebige Stränge hindurch als grobe, gitterartige Gebilde mit vielfachen körnigen und klumpigen, undurchsichtigen Ein- und Auflagerungen nachweisen.

Fall 5. Verkalktes Epidermoid. Klinisch handelte es sich um einen kleinen, sehr harten Tumor am inneren Augenwinkel eines Mannes. Keine Entkalkung des Präparates.

Das Tumorgewebe ist von einem allseitig geschlossenen Bindegewebsring mit verschiedener Mächtigkeit von derbem, parallelfaserigem, fibrillärem Bindegewebe umgeben. Nur an wenigen Stellen sieht man noch angelagertes Fettgewebe des subcutanen Geschwulstbettes.

Der Bindegewebskapsel liegt innen eine dünne Schicht von Plattenepithel auf, welches die Randpartie des Tumorgewebes bildet und von da aus in das Innere desselben Epithelstränge abgibt; diese bilden die Hauptmasse des Tumorparenchyms und zeigen ein ganz unregelmäßiges Netzwerk, zwischen dem ein bindegewebiges Interstitium liegt. Diese Epithelzellen zeigen den Charakter von Zellen des Stratum granulosum sowie von Basalzellen. Sie sind an sehr vielen Orten im Hämalaun-Eosin-Schnitt rot gefärbt und von nahezu homogener Beschaffenheit, da, wo höchstens noch Zellgrenzen mit Deutlichkeit konstatierbar sind; es handelt sich in diesen Partien um Verhornung ganzer Epithellamellen. Andernorts sind dagegen noch sehr viele noch nicht der Nekrose anheimgefallene, von jeder Degeneration unversehrte Epithelzellpartien vorhanden. Sehr schön läßt sich der allmähliche Übergang von gut erhaltenen Zellagen bis zu den ganz nekrotischen, z. T. homogenisierten Lamellen verfolgen; immer spärlicher werden die Zellen mit deutlich erkennbarer Zellstruktur, bis schließlich die Kernumrisse ebenfalls verschwinden und höchstens noch feine Zellgrenzen undeutlich erkennbar sind. Nur ganz wenige Stellen der Zellstränge weisen im Hämalaun-Eosin-Schnitt eine auffallend dunkelblaue Färbung auf, da, wo Verkalkung offenbar der nekrotischen Zellen eingetreten ist. Sehr häufig sieht man auch runde, isolierte Partien, besonders im Zentrum des Tumors, Epithelnester, wo das Zentrum blau, die Peripherie blaß oder rot erscheint und auch umgekehrt, wo die Innenschichten nekrotisch oder verhornt und die Peripherie schön erhaltene, blau gefärbte Epithelien aufweist. In den verhornten Epithelsträngen finden sich relativ häufig konzentrische Epithelanlagen.

Das interstitielle Stroma stellt ein junges Bindegewebe dar, mit stellenweise viel polynucleären Leukocyten und relativ wenig Lymphocyten, aber mit recht vielen Fremdkörperriesenzellen von bereits beschriebenem Typus. Plasmazellen fehlen. Hämosiderinablagerungen sind ganz selten. Lymph- und Blutgefäße sind spärlich.

Entsprechend der Beschreibung der vorigen beiden Tumoren finden sich durch Retraktion der Zellstränge von Bindegewebe entstandene Spalten und unregelmäßig gestaltete Hohlräume.

Fall 6. Verkalktes Epitheliom. Es handelte sich klinisch um einen harten, subcutanen, haselnußgroßen Tumor am Nacken einer Frau.

Unvollständige Entkalkung.

Der Tumor erscheint bei schwacher Vergrößerung an der Peripherie angerissen. An den Stellen, wo er unversehrt ist, findet sich eine sehr derbe, deutliche bindegewebige Kapsel. Das eigentliche Tumorgewebe zeigt wenigstens stellenweise ein ziemlich dichtes Gefüge von homogen aussehenden, im Hämalaun-Eosin-



Schnitt blaßrosa gefärbten Masse von Strängen und Nestern und von dazwischenliegendem, meist kernreichem Bindegewebe. Die hellen Massen erscheinen bei schwacher Vergrößerung zum größten Teil homogen ohne Andeutung von Zellstruktur, bei stärkerer Vergrößerung läßt sich noch mehr oder weniger deutlich zelliger Aufbau mit feiner Granulierung konstatieren. An einzelnen ausgedehnteren Stellen finden sich noch blaßgefärbte Kerntrümmer. An solchen Partien, vielfach auf die Ränder der Stränge beschränkt oder auch ganze Stränge und Nester repräsentierend, finden sich noch wohlerhaltene, rundliche, oder polygonale Zellen mit bläschenförmigem Kern. Intensiv rot gefärbte Partien der Stränge sind vollständig strukturlos, meist faserig, unzweifelhaft Stellen intensivster Verhornung.

Kalkniederschläge finden sich im Präparat in ziemlich reichlichem Maße, vielfach auf den Rändern der Stränge, aber auch in deren Innerem vorkommend, in Form von dunkelviolett gefärbten, schmäleren, fransigen oder faserigen Säumen und von wolkigen Trübungen oder auch in Form von dichteren, undurchsichtigen, klumpigen Niederschlägen und zum Teil in Form von geschichteten schalenartigen Lamellen, so an einer Stelle in mehrfacher, längsovaler konzentrischer Schichtung im Inneren eines Stranges. Es finden sich auch epitheliale Stränge mit von nekrotischem, amorphem Material gefüllten Hohlräumen.

Zwischen den Epithelmassen liegt ein sehr zellreiches Bindegewebe mit viel Fibroblasten, stellenweise sehr viel Leukocyten, Lymphocyten und Plasmazellen. Riesenzellen von beschriebenem Charakter und Lagerung wiesen oft kolossalen Kernreichtum auf (bis 50). Mancherorts ist das Bindegewebe lockerer gebaut mit stellenweise körniger, gelbbräunlicher Pigmentierung (Hämosiderin), besonders in den Randpartien des Geschwulstgewebes, wo sich auch kleinere Blutungen finden. Blutpigment findet man auch in der Kapsel, stellenweise in streifenförmiger Anordnung.

Lymph- und Blutgefäße sind ohne Besonderheiten. Auch in diesem Tumor finden sich Spaltbildungen und Hohlräume zwischen dem bindegewebigen und epithelialen Anteil.

Fall 7. Verkalktes Epitheliom. Klinisch handelte es sich um einen subcutanen, sehr derben und flachen Tumor am Rücken einer Frau. Unvollständige Entkalkung.

Der ziemlich umfangreiche, elliptisch gestaltete Tumor ist an den intakten Stellen seiner Peripherie von einer deutlichen bindegewebigen, festen, streifigen Kapsel eingeschlossen, der nach außen an einer Stelle subcutanes Fett- und Bindegewebe von normalem Aussehen angelagert ist.

Der Tumoraufbau lehnt sich in seiner Beschaffenheit dem vorgängig beschriebenen Tumor an. Den Hauptteil bilden im Hämalaun-Eosin-Schnitt intensiv rotgefärbte, verhornte Stränge und Nester mit undeutlich oder gar nicht mehr erhaltener Zellstruktur. Nur an den Rändern vieler Stränge finden sich noch wohlerhaltene Epithelzellen. Ganze Stränge mit normalen, gut gefärbten Zellen fehlen fast vollständig.

Blauviolette Kalkniederschläge sind meist nur auf die Säume der verhornten Zellstränge beschränkt in Form von Streifen und Körnern. Knochen- oder Knorpelgewebe fehlt auch hier.

Das in seinem Kernreichtum an verschiedenen Stellen wechselnde, im großen und ganzen ziemlich dichte Bindegewebe erfüllt die zwischen den epithelialen Massen liegenden Räume, jedoch nicht lückenlos, da vielfach zwischen ihm, den Strängen und den Strängen unter sich mehr oder weniger ausgedehnte Hohlräume sich vorfinden. Neben spärlichen Leukocyten, Lymphocyten und Plasmazellen finden sich ziemlich reichliche, mit Vorliebe den Hornmassen anliegende Riesenzellen.



Lymph- und Blutgefäße sind ziemlich reichlich, meist dilatiert. An verschiedenen Stellen finden sich kleinere Blutungen und Hämosiderinablagerungen.

Fall 8. Verkalktes Epitheliom. Es handelte sich klinisch um einen sehr derben, subcutanen Tumor der Stirnhaut. Unvollständige Entkalkung.

Der kleine orvoid gestaltete Tumor liegt der Oberhaut dicht an und ist seitlich und nach unten von reticulärem und subcutanem Bindegewebe umgeben. Seitlich vom Tumor finden sich normale Follikelanlagen, Talg und Knäueldrüsen. Ein Zusammenhang des Tumors mit der Epidermis und deren Anhangsgebilden läßt sich in den uns zur Verfügung stehenden Serienschnitten nicht nachweisen.

Die Epidermis zieht als ein schmales, abgeplattetes Zellband mit nur stellenweise und kaum angedeuteten Epithelzapfen über den Tumor hin. Die Zellverhältnisse sind normal. Der Tumor ist in eine meist nicht sehr ausgesprochene bindegewebige Kapsel eingelagert; immerhin zieht sich an einzelnen Stellen parallelschichtiges Bindegewebe stellenweise über den Tumor hin.

Das Tumorgewebe besteht aus dichtgelagerten Strängen und Nestern, in denen sich meist noch deutliche Zellstruktur mit Granulierung des Protoplasmas, jedoch ohne Kernfärbung, nachweisen läßt, während andere Stränge einen mehr faserigen, strukturlosen Aufbau aufweisen. Ihre Färbung im nach van Gieson gefärbten Schnitt ist meist orangegelb bis grünlich: Es besteht hochgradige Verhornung, Epithelstränge mit normal erhaltenen Zellen sind nirgends zu konstatieren. In diesen verhornten Massen finden sich Kalkeinlagerungen als Umsäumungen ganzer Stränge in Form sehr dichter, kompakter, undurchsichtiger Niederschläge, neben unregelmäßig verstreuten, vereinzelten, schwarzen Schollen.

Das interstitielle Bindegewebe ist ziemlich reichlich vorhanden, mit viel Fibroblasten und stellenweise sehr zahlreichen, mehr diffusen Infiltraten von Leukocyten und ganz besonders reichlichen Lymphocyten. Plasmazellen fehlen. Riesenzellen nicht sicher nachweisbar (riesenzellähnliche Zellkernhäufung ohne sichere Zellmembran). Lymph- und Blutgefäße sind ohne Besonderheiten.

Fall 9. Verkalktes Epitheliom. Klinisch handelte es sich um einen sehr harten Hauttumor. Vollständige Entkalkung.

Bei Lupenvergrößerung zeigt der Tumor einen etwas unregelmäßigen, lappigen Bau. Das nähere Studium ergibt folgende Verhältnisse: Die obere Peripherie des Tumors liegt der Epidermis nahe. Zwischen ihr und dem Tumor zieht eine Schicht parallelfaserigen Bindegewebes hin. Die Epidermis zeigt auf diese Strecke hin nur eben Andeutung von Papillen, die erst seitlich vom Tumor wieder normale Länge und Gestalt annehmen. Hier finden sich auch normale Follikelanlagen mit Talg- und Knäueldrüsen. Nach unten zu schließt der Tumor mit einem dünnen, membranartigen, fibrillären Bindegewebsband ohne weiteres Geschwulstbettgewebe ab. Dieses Band läßt sich als Geschwulstkapsel rings um den Tumor in kontinuierlichem Verlaufe verfolgen. An zwei Stellen dringen mächtige Bindegewebszungen in das Tumorgewebe ein, wodurch der bereits angedeutete lappige Bau hervorgerufen wird. Ein Zusammenhang des Tumors mit der Epidermis oder deren Anhangsgebilden läßt sich auf unserm Schnitt nicht konstatieren.

Der Bindegewebskapsel nach innen anliegend lassen sich vereinzelte, gut erhaltene platte, epitheliale Zellen nachweisen. Den Geschwulstaufbau besorgen einerseits im mit polychromem Methylenblau gefärbten Schnitt blaugelblich gefärbte, strangartige Bildungen von verschiedenstem Verlauf und verschiedener Mächtigkeit, in denen meist, wenn auch oft undeutlich, Zellstruktur und feine Granulierung nachweisbar ist. Nur an ganz vereinzelten Stellen lassen sich noch Säume von Strängen mit einigermaßen guterhaltenen Zellen mit Kernfärbung auffinden. Kalkniederschläge lassen sich der vollständigen Entkalkung wegen nicht mit Sicherheit nachweisen.



Das in seiner Mächtigkeit wechselnde, zwischen den epithelialen Strängen liegende Bindegewebe zeigt viel Fibroblasten, Leukocyten, Lymphocyten und Plasmazellen, sowie mäßig zahlreiche, zum Teil sehr deutlich granulierte Riesenzellen. Lymph- und Blutgefäße sind ohne Besonderheiten.

Fall 10. Verkalktes Epitheliom. Klinisch handelte es sich um einen subcutan gelagerten, sehr harten Tumor über dem M. triceps bei einem Student. Unvollständige Entkalkung.

Der Tumor ist im Präparat nicht vollständig intakt erhalten. An denjenigen Stellen, wo dieser seine natürlichen Grenzen aufweist, findet sich kapselartiges Bindegewebe stellenweise mit Resten des Geschwulstbettes als subcutanes Bindegewebe mit reichlich Gefäßen und perivasculärer entzündlicher Infiltration.

Das Tumorgewebe an sich repräsentiert eine den beschriebenen Tumoren entsprechende Mischung von epithelialen und bindegewebigen Anteilen. Im Gegensatz zu den beschriebenen Geschwülsten sind die epithelialen Elemente nirgends mehr normal erhalten. Überall erscheinen sie einer so weitgehenden Degeneration verfallen, daß keine Zellkerne mehr gefärbt sichtbar sind und so das Gewebe bei schwacher Vergrößerung homogen erscheint, während sich jedoch die zellige Struktur bei starker Vergrößerung ziemlich allgemein an den Umrissen nachweisen läßt. Dementsprechend repräsentieren sich die Balken und Stränge im Hämalaun-Eosin-Schnitt in blaßrosa bei bläulichrosa Färbung. Die bläulich erscheinenden Partien weisen bei starker Vergrößerung eine fein wolkige, körnige oder faserige Trübung auf, die sich vielfach, besonders am Rande der Epithelmassen zu dunkleren, mehr blauvioletten, undurchsichtigen, gefransten Säumen verdichtet: entsprechend der Färbung feinere und massigere Kalkniederschläge.

Als charakteristischer Anteil im Aufbau des Tumors lassen sich nunmehr größere Stücke osteoiden Gewebes nachweisen, die einen direkten Übergang in die im Hämalaun-Eosin-Schnitt mehr homogenen, blaßrosa gefärbten oder in die dunkler gefärbten und mit Kalkniederschlägen inkrustierten Epithellager nachweisen lassen. Das osteoide Gewebe als Knochenbälkchen zeigt sehr schön in die homogene Grundsubstanz eingelagerte, zahlreiche, durchschnittlich recht große und plumpe Knochenkörperchen, d. h. Knochenhöhlen mit Knochenzellen. Gelegentlich findet sich zwischen einzelnen Knochenbälkchen regelrechte Knochenmarkbildung; es ist reichlich fibröses Knochenmark mit viel Fettzellen und mit weiten Gefäßen, die mit Blutkörperchen oft ganz vollgepfropft sind. Knorpelgewebe als eventl. Vorstufe der Knochenbildung ist nirgends vorhanden. Osteoblasten fehlen.

Das interstitielle Bindegewebe ist im ganzen spärlich, an einzelnen Stellen sogar sehr locker gebaut und vielerorts mit Leukocyten- und Lymphocyteninfiltration. Keine Plasmazellen. Lymphgefäße und besonders Blutgefäße sind reichlich vorhanden, letztere dilatiert und mit Blutkörperchen erfüllt.

Im Bindegewebe finden sich relativ spärlich Fremdkörperriesenzellen von beschriebenem Bau und Anordnung.

Fall 11. Verkalktes Epitheliom. Steinharter Tumor des subcutanen Gewebes. Vollständige Entkalkung.

Bei Lupenvergrößerung erkennt man, daß das Präparat gerade die Hälfte eines ungefähr kugeligen Tumors repräsentiert. Die glatte Oberfläche ist von einer deutlichen Hülle umgeben. Die Tumormasse bietet das Bild eines außerordentlich zierlichen, teppichartigen Gewebes, dessen Dessin ein aus vielfach verschlungenen, bei Carminfärbung einerseits intensiv rot, andererseits blaßrosaviolett gefärbten Massen und Strängen zusammengesetztes Netzwerk vorstellt, dessen Maschen helle Lücken repräsentieren. Die genauere histologische Untersuchung ergibt folgendes: Der vorhandene Tumorabschnitt ist von einem allseitig geschlossenen, relativ



dünnen, nur an einzelnen Stellen mächtigeren, fibrillären Bindegewebsring umfaßt, an dessen Innenseite stellenweise sehr deutlich eine einschichtige Lage platter Epithelzellen nachzuweisen ist. Das Tumorgewebe selbst bietet zwei wesentlich tinktoriell verschiedene Bestandteile. Die schon erwähnten roten Anteile zeigen einen noch deutlichen epithelial-zellulären Aufbau mit vielfach sehr deutlicher Vacuolenbildung der einzelnen Zellen. Kernfärbung fehlt fast vollständig. An einzelnen Stellen ist diese noch nachweisbare Zellstruktur durch eine mehr homogene und faserige Masse ersetzt. Die mehr bläulichrosa erscheinenden Partien repräsentieren osteoides Knochengewebe mit relativ spärlichen, typisch zackigen Knochenkörperchen, wie im vorher beschriebenen Tumor. In dieser Knochensubstanz sind an wenigen Stellen Markräume aufzufinden mit fast ausschließlichem, recht reichlichem Fettmark. Kein Knorpelgewebe. Normal erhaltene epitheliale Zellen fehlen innerhalb des Tumorgewebes vollständig.

Das Bindegewebsstroma ist nur in minimaler Masse nachzuweisen. An einzelnen Stellen repräsentiert dasselbe ein großmaschiges Netzwerk, an anderen Stellen durchzieht es nur in einzelnen, dünnen Strängen oder Andeutungen von solchen die weiten, zwischen den eben beschriebenen roten und blaßvioletten Strängen vorhandenen Spalten und Hohlräume.

Keine zelligen Infiltrate. Keine Riesenzellen. Gefäße sind nur in der bindegewebigen Kapsel nachweisbar.

Im Anschluß an die Beschreibung der unserer Untersuchung zugrunde liegenden Präparate müssen wir bemerken, daß uns das Tumormaterial selbst nur zum Teil zur Verfügung stand. Wir mußten uns deshalb mit den vorhandenen Schnitten verschiedener Färbung begnügen; nur von einem einzigen Tumor (Fall 8) war eine größere Schnittserie vorhanden. Immerhin war das Schnittmaterial reichlich genug, um einen allgemeinen Einblick, speziell in das interessante Gebiet der sog. verkalkten Epitheliome zu gewinnen. Das Studium feinerer Details, das so gut wie immer, besonders auf dem Gebiete der Genese der Tumoren, Serienschnitte und verschiedenartige Färbung notwendig macht, konnte daher weniger Berücksichtigung finden. Es sei noch festgestellt, daß Herr Professor Naegeli 1914 in verkalkten Präparaten, die damals schon zur Verfügung standen, ganz vorwiegend kohlensauren Kalk nachgewiesen hat.

Trotzdem haben sich einige bemerkenswerte Befunde ergeben.

Unsere Untersuchung erstreckt sich auf zwei Tumorarten: auf das gewöhnliche verkalkte Atherom und das sog. verkalkte Epidermoid resp. das sog. verkalkte Epitheliom. Wenn wir auch das gewöhnliche verkalkte Atherom ebenfalls in unsere Untersuchung einbezogen haben, so geschah es einerseits mit Rücksicht auf unsere vorstehenden Ausführungen über Verkalkungsprozesse im Allgemeinen (da gerade das Atherom häufig Kalkniederschläge aufweist), andererseits im Hinblick darauf, daß von einzelnen Autoren das Atherom als Ausgangsort des verkalkten Epithelioms angesprochen wurde. Im wesentlichen werden wir uns jedoch in den folgenden Zeilen mit dem sog. verkalkten Epitheliom zu beschäftigen haben.



Was die Atherome betrifft, so boten dieselben nur insofern klinisch eine Besonderheit dar, als sie infolge der Kalkablagerungen derbe, ja sogar knochenharte Tumoren darstellen, von denen Fall 1 zur histologischen Verarbeitung ausgiebige Entkalkung nicht entbehren konnte. Fall 2 ist nicht entkalkt; es waren denn auch keine ausgedehnteren Verkalkungsherde nachweisbar. Histologisch zeigten die Tumoren das gewöhnliche Bild des derbwandigen, cystischen Tumors mit abgebröckeltem Detritusinhalt ohne jede nicht längst bekannte Besonderheit.

Die sog. verkalkten Epidermoide resp. Epitheliome der zweiten Gruppe stellten klinisch kleinere, mehr kugelige oder elliptoide, derbe bis steinharte Tumoren in subcutaner oder cutan-subcutaner Lagerung dar, die bei tieferer Lagerung von einem Schnitte aus enucleiert oder bei oberflächlicherer Lage (wobei die Haut nach dem histologischen Bild zu schließen, gespannt und verdünnt über den Tumor hinzog) zusammen mit einem kleinen, überliegenden Hautstück exstirpiert wurden.

Die Tumoren stellten klinisch scharf gegen die Umgebung abgesetzte, gutartige, stationäre Gebilde dar; niemals war, nach den allerdings bescheidenen anamnestischen Angaben zu schließen, die Entfernung derselben besonderer Beschwerden oder beschleunigten Wachstums wegen veranlaßt worden. Nach dem histologischen Bilde konnte ebensowenig von einer destruierenden oder infitrierenden Entwicklung gesprochen werden.

Rezidive der entfernten Tumoren sind uns anamnestisch nicht bekannt.

Was die Lokalisation unserer Tumoren betrifft, so stammen sie von verschiedenen Gegenden (Augenlid, Stirn, Nacken, Oberschenkel, Arm usw.). Eine besondere Disposition bestimmter Hautbezirke ergibt sich also aus unserem Material nicht.

Das Alter unserer Patienten war ein variables; immerhin zählen sämtliche zu den Erwachsenen. Der Jüngste war ein Student (Fall 10).

Diesem klinisch einförmigen Bild entsprach nun ein histologischer Befund der verschiedenen Tumoren mit so weitgehenden Analogien im geweblichen Aufbau, daß wir uns auf eine ausführlichere Beschreibung der besonders charakteristisch erscheinenden Präparate beschränken zu dürfen glauben.

Die erhobenen, prinzipiell übereinstimmenden histologischen Befunde sind nun folgende:

1. Die Tumorschnitte zeigen meist schon bei Lupenvergrößerung zwei geweblich und färberisch verschiedene Anteile des Aufbaues nach Art gewisser Carcinome: Der eine ist repräsentiert durch die in verschiedenster Richtung getroffenen Epithelzellstränge, der andere stellt die bindegewebige Stützsubstanz dar. Die epithelialen Massen erwiesen sich bei starker Vergrößerung, soweit sie gut erhalten waren, als große,



mit chromatinreichen Kernen versehene Zellen, die in der an das Bindegewebsstroma angelagerten Außenschicht mehr kubische, gegen das Innere der Stränge mehr rundliche oder polyedrische Form zeigten. Sie entsprechen also in ihrem Bau den gewöhnlichen Epidermiszellen. Das Bindegewebe war fibrillärer Natur. In allen Tumoren wurden in wechselndem Grade und Umfang (wohl je nach dem Alter der Tumoren) regressive Veränderungen des epithelialen und bindegewebigen Anteils aufgefunden: Im erstern besonders Nekrose, Verhornung und Verkalkung, im zweiten vielfach ödematöse Quellung und hyaline Degeneration.

2. Sämtliche Tumoren wiesen eine bindegewebige Hülle fibrillären Bindegewebes mit stellenweiser Infiltration auf. Wenn auch einzelne Tumoren infolge der operativen Entfernung leichtere Läsionen ihrer Peripherie aufwiesen, war doch überall da, wo der Tumor unverletzt erschien, der bindegewebige Abschluß der Tumorsubstanz deutlich nachweisbar. Von dieser Hülle aus waren Bindegewebsbalken nach dem Innern der Tumoren zu verfolgen, teilweise in solcher Mächtigkeit, daß die betreffenden Tumoren infolgedessen einen leicht lappigen Bau aufwiesen. Auf der Innenfläche des Balges ließen sich stellenweise mit Sicherheit abgeplattete Epithelzellen nachweisen; in direktem Übergang, d. h. wohl davon abstammend, erschienen vielfach die Epithelstränge angelagert.

3. In sämtlichen Tumoren finden sich Riesenzellen in wechselnder Zahl und Lagerung vom Typus der Fremdkörperriesenzellen.

4. Sämtliche Tumorschnitte mit Ausnahme von Fall 9 zeigten (schon bei Lupenvergrößerung nachweisbare) Spalt- und Höhlenbildungen in verschiedener Größe und Anordnung.

5. In den meisten Präparaten konnten übereinstimmende pathologische Veränderungen der Lymph- und Blutgefäße in Form von Erweiterung (vielfach waren Gefäße mit Blutkörperchen prall gefüllt) einerseits, andererseits in Form von Verengerung und Endothelproliferation aufgefunden werden.

6. Sämtliche Tumoren entbehren jeder nennenswerten entzündlichen Reaktion ihrer nächsten Umgebung.

Die Übereinstimmung in so zahlreichen charakteristisch-pathologisch-anatomischen Merkmalen mehrerer Vertreter einer Geschwulstform läßt a priori auf eine einheitliche Genese und Entwicklung derselben schließen. Die Forschung über den Ausgang der Tumoren ist jedoch leider noch nicht über den Streit um die Wahrheit hinausgekommen. Die historische Entwicklung der Diskussion ist nicht ohne Interesse.

Ältere und neuere Autoren (Wilkens, Förster, Sokolosky, von Noorden, Deneke, Chilesotti, Sternberg u. a.) hielten die sog. verkalkten Epitheliome für gewöhnliche verhornte und verkalkte Carcinome bzw. Cancroide; Virchow, Klebs, Ziegler, z. T. Malherbe



und Chenantais glaubten an die Abstammung von Atheromen; Sternberg, Krüger, Jovannovics u. a. waren der Ansicht, daß die sog. verkalkten Epitheliome aus embryonal abgesprengten Epithelkeimen hervorgegangen sein möchten und bezeichneten sie deshalb als Epidermoide, welche Bezeichnung auch jetzt wohl noch synonym mit der allgemeinen Bezeichnung „verkalktes Epitheliom" gebraucht wird. Souligoux und Pilliet sprachen sie als besonders geartete Dermoide an. Linser sprach direkt von Papillomen in Dermoidcysten. Perthes äußerte die Ansicht, daß die in Frage stehenden Tumoren aus dem Endothel der Lymphgefäße sich entwickeln.

Von den neuern Autoren kommt Murakami, gestützt auf seine Untersuchungen von vier hierher gehörigen Geschwülsten, zu der Überzeugung, daß wenigstens zwei derselben am wahrscheinlichsten aus Talgdrüsen resp. Talgdrüsenanlagen sich entwickelten, während er sich über den Ursprung der anderen unbestimmter äußert. Für die Entwicklung der verkalkten Epitheliome aus abgegrenztem epithelialem Gewebe plädiert auch Firket. Murakami stützt seine Ansicht auf den Befund von einem Haarfollikel und Arrector pili ohne zugehörige Talgdrüse (neben dem untersuchten Tumor), auf Übereinstimmung der Zellen eines größeren Tumorzellkomplexes mit den Talgdrüsenzellen in bezug auf Gestalt und Beschaffenheit, und auf die von ihm konstatierte Vergrößerung und Epithelwucherung der Talgdrüsen der Hautdecken der Tumoren.

Ist also nach alledem die Streitfrage der Genese der sog. verkalkten Epitheliome auch noch nicht als definitiv erledigt zu betrachten, so beginnt sie sich doch sichtlich zu klären.

Im Prinzip scheinen gegenwärtig wohl fast alle Autoren die epitheliale Natur der sog. verkalkten Epitheliome anzuerkennen. Gegen die erwähnte Identifizierung mit gewöhnlichen Carcinomen sprechen jedoch sicher schwerwiegende Tatsachen.

Die sog. verkalkten Epitheliome werden klinisch fast allgemein für gutartig, nicht destruierend und nicht metastasierend gehalten. Rezidive nach Operationen wurden nur von Malherbe und Reverdin (von letzterem mit günstiger Prognose!) angegeben. Dieses gutartige klinische Verhalten erklären histologisch die Abkapselung und die in Carcinomen nur in bescheidenem Maße aufzufindenden, im verkalkten Epitheliom dagegen wohl konstanten und ausgedehnten regressiven Metamorphosen (Nekrose, Verhornung, Verkalkung). Gegen Carcinome im gewöhnlichem Sinne spricht auch der Umstand, daß ein Zusammenhang der Geschwulst mit der Epidermis sich nach Übereinstimmung der Untersucher nicht nachweisen läßt; ein solcher fehlt auch in unseren Präparaten vollständig. Während das Carcinom grundsätzlich eine Erkrankung des höheren Alters darstellt, ist das verkalkte Epitheliom schon bei



Kindern (Murakami) nachgewiesen. Die für die Diagnose der verhornenden Hautkrebse charakteristischen Hornperlen wurden allerdings auch im verkalkten Epitheliom gefunden. (In unseren Fällen waren keine typischen Hornkugeln zu sehen; die an solche erinnernden Schichtungskugeln bestanden bloß aus mehr oder weniger amorpher, streifiger oder faseriger, zellstrukturloser Masse.) Murakami und Thorn sprechen sich trotz der Gleichartigkeit der Hornperlen in beiden Geschwulstformen gegen eine Verwertbarkeit derselben für die Diagnose Cancroid aus. Eine wesentliche Differenz zwischen dem gewöhnlichen Carcinom und dem sog. verkalkten Epitheliom ist jedoch gewiß in der bindegewebigen Abkapselung des letzteren und dem Fehlen irgendwie nennenswerter reaktiver Entzündung in der Tumorumgebung zu erblicken.

Die frühere Anschauung, daß die verkalkten Epitheliome Abkömmlinge von Atheromen darstellen, ist gegenwärtig wohl ziemlich aufgegeben. Das histologische Bild der beiden Tumorformen ist ein derart verschiedenes, daß an einen genetischen Zusammenhang wohl kaum gedacht werden darf. Zu berücksichtigen wäre auch, daß bei der großen Häufigkeit der Atherome die sog. verkalkten Epitheliome entsprechend häufiger beobachtet werden müßten, besonders am behaarten Kopf, dem Lieblingssitz der Atherome. Die von Malherbe und Chenantais geäußerte Ansicht, daß diese Geschwülste frühzeitig aus Atheromen sich umwandeln möchten, ließe sich wohl nur durch wiederholte Untersuchung kleinster Atherome verifizieren resp. widerlegen. Mit den sog. (auch experimentell erzeugten) Epithelcysten hat das verkalkte Epitheliom kaum etwas zu tun. Nur Walkhoff berichtet über einen Fall von Entwicklung eines angeblich hierher gehörigen Tumors infolge Bißwunde, nach seiner Ansicht auf Grund von Epithelverlagerung in die Tiefe beim Überhäutungsprozeß. Es ist wohl mehr als wahrscheinlich, daß in Zukunft die von Murakami und Firket vertretene Ansicht der Abstammung der sog. verkalkten Epitheliome aus kongenital aberrierten Talgdrüsenanlagen oder versprengten Epidermiskeimen als zu Recht bestehend bewiesen werden wird. Im Anschluß an Murakamis Feststellungen möchten wir mit aller Reserve eine Beobachtung an einem unserer Präparate (Fall 4) erwähnen. Es findet sich da neben dem Tumor ein normal entwickelter Haarfollikel mit Talgdrüse und in entsprechender Entfernung an der geneigten Seite desselben ein Schrägschnitt des zugehörigen Arrector pili. Zwischen diesem und dem Tumor, von beiden ziemlich weit abgelegen, erkennt man einen auf weite Strecke zu verfolgenden, breiteren Längsschnitt eines zweiten Arrector pili, ohne eine Spur von Talgdrüse oder Follikel. Wenn wir uns auch genügend Rechenschaft darüber geben, daß nur durch eine (uns leider nicht mögliche) Serienschnittverfolgung darüber Gewißheit verschafft werden



könnte, ob die vermißte Follikelanlage und Talgdrüse wirklich fehlen, und der längs getroffene Muskel nicht evtl. einem Arm eines (allerdings weit abliegenden), gespaltenen Arrector pili repräsentiert, so bleibt doch zu berücksichtigen, daß die viel massigere Follikel- und Talgdrüsenanlage mit größter Wahrscheinlichkeit in unserem Schnitt wenigstens angedeutet vorhanden sein sollte. Würde die Anlage tatsächlich fehlen, so würde unsere Beobachtung eine illustrative Analogie zu Murakamis Erhebung darstellen.

Die schon mehrfach aufgeworfene Frage, ob es sich bei der Kapsel der verkalkten Epitheliome um eine primäre oder sekundäre Bildung handelt, läßt sich wohl mit Bestimmtheit erst nach der endgültigen Erledigung der Frage der Genese entscheiden. Nach dem gegenwärtigen Stand der Diskussion ist wohl anzunehmen, daß bei einer Entwicklung der verkalkten Epitheliome aus einer Talgdrüsenanlage der Balg aus der vorhandenen bindegewebigen Drüsenumfassung entsteht und somit eine primäre Bildung darstellt; bei evtl. Abstammung der Geschwulst von versprengten Epidermiskeimen müßte man wohl den Balg als sekundär aus der bindegewebigen Umgebung des Keimes hervorgegangen betrachten. Zur Zeit muß man sich damit begnügen, die Kapsel als allgemein konstatiertes charakteristisches Merkmal der uns interessierenden Geschwülste zu registrieren.

Auf die Riesenzellen, die Murakami durch Zellverschmelzung aus Endothelien der Lymph- und Blutgefäße hervorgehen läßt und sie wegen der konstatierten Einschlüsse (Nadelkristalle und Hornschüppchen) mit Bestimmtheit als Fremdkörperriesenzellen betrachtet, möchte ich nicht näher eingehen, da unsere Präparate keine verwertbaren Aufschlüsse zu geben vermögen. Die Lagerung der Kerne innerhalb der Riesenzellen spricht jedoch auch in unseren Präparaten für die Auffassung Murakamis. Im gleichen Sinne, d. h. im Sinne abbauender phagocytärer Riesenzellen darf wohl die von uns vielfach konstatierte direkte Anlagerung derselben an regressiv veränderte Epithelzellkomplexe verwertet werden.

Etwas näher möchten wir auf die in unseren Präparaten so gut wie konstant gefundenen Höhlenbildungen eingehen. Murakami hat sie in seinen Präparaten auch gesehen und führt sie auf Einschmelzung ödematös gequollenen Bindegewebes und evtl. Verflüssigung von Zellkomplexen zurück, da er Bindegewebspartikel in solchen Räumen nachgewiesen haben will. Neben solchen von Murakami konstatierten Hohlräumen haben wir aber mit Bestimmtheit solche aus nekrotisch zerfallenen Zellmassen des epithelialen Anteils gefunden. Das in den Tumoren so allgemein konstatierte Vorkommen von Hohlräumen läßt sich aber wohl neben der erwähnten Entstehung auch einfach dadurch erklären, daß bei der intensiven Verhornung und Verkalkung der



epithelialen Zellmassen mit dem Schwund der Gewebsflüssigkeit das Volumen derselben sich zweifellos verringert (wie ja auch die normalerweise verhornte Epithelzelle ein geringeres Volumen als die unverhornte Ursprungszelle aufweist), die veränderten Zellmassen sich deshalb vom Bindegewebe retrahieren und so Spalträume auftreten, wenn wenigstens das Bindegewebe nicht elastisch genug ist, die drohende Spaltung durch Nachrücken zu verhüten.

Diese bestimmt schon im lebenden Tumor bestehenden Hohlräume erfahren aber mit Wahrscheinlichkeit eine Vergrößerung durch den Effekt der Fixierungs- und Härtungsflüssigkeiten, die ihre erstarrende und schrumpfende Wirkung nur auf das mehr oder weniger normale safthaltige Bindegewebe auszuüben vermögen, während die trockenen verhornten und verkalkten Massen so gut wie unbeeinflußt bleiben. So erklärt sich ungezwungen eine bei der Präparation entstandene Retraktion des Bindegewebes. Die in den Präparaten sichtbaren Höhlen und Spaltbildungen verdanken also wohl neben besonders intravitalen auch postmortalen artifiziellen Momenten ihre Entstehung.

Daß nach der Ansicht Murakamis Hohlräume im lebenden Tumor wirklich der Bindegewebseinschmelzung ihren Ursprung verdanken können, dafür spricht wohl unser Fall 11, dessen Bindegewebsmasse auf ein Minimum zusammengeschrumpft ist. Sie besteht bloß mehr aus einzelnen, durch isolierte oder durch wenige Fibrillen gebildeten Zügen oder großmaschigen Netzen. Es ist wohl kaum anzunehmen, daß das Bindegewebsstroma in frühestem Entwicklungsstadium des Tumors in so geringer Masse angelegt war.

Noch einige Worte über die Kalkniederschläge und Knochenbildung unserer verkalkten Epitheliome.

Wir haben bei unserer allgemeinen einleitenden Zusammenfassung über das Wesen der Verkalkungsprozesse gesehen, daß solche in den mannigfaltigsten Geweben und aus den verschiedensten Ursachen zustande kommen können; wir haben verschiedene Formen der Verkalkung (dystrophische, metaplastische und metastatische) kennengelernt. Der Kalkgehalt der Gewebsflüssigkeit ist bei den ersteren normal, bei der letzten infolge kalkfreimachender, knochendestruierender Prozesse erhöht. Als Grundbedingung für Kalkinkrustation eines Gewebes scheint prinzipiell allgemein eine Störung der vitalen Funktionen der Zellen in irgendeinem Sinne notwendig zu sein. Ein schöner Beweis für die Anschauung gibt wohl Jadassohns Fall von Kalkmetastasen der Haut, wo die Kalkablagerung mit aller Deutlichkeit zuerst in den zerrissenen elastischen Fasern von Striae eines an knochenzerstörender Affektion leidenden Knaben erfolgt.

Die Kenntnis dieser zu Kalkdeponierung disponierenden Ursachen spielt mit Sicherheit auch für die Verkalkung unserer Epitheliome eine



bedeutungsvolle Rolle. Unsere Untersuchung bestätigt die von allen anderen Autoren konstatierten ausgedehnten und hochgradigen regressiven Metamorphosen im Tumorgewebe. Diesen kommt zweifellos eine primäre fundamentale Wichtigkeit zu; sie präparieren den für Kalkablagerung geeigneten Boden. Der Kalk wird den verkalkenden Geweben in gelöster Form durch die Gewebsflüssigkeit zugeführt. Der gefäßführende Anteil der Tumoren ist das Bindegewebe. So ist es denn nicht verwunderlich, daß die Säume der Epithelzapfen wohl zuerst und im Laufe der Zeit am intensivsten verkalken. Sie sind es denn auch, die in unseren entkalkten Präparaten noch mehr oder weniger Kalkniederschläge aufweisen, wenn andere Gewebsanteile vollständig kalkfrei angetroffen werden.

Die Verkalkungsvorgänge, die sich an den endgültigen Abschluß der vorgängig beschriebenen Gewebsschädigungen darstellen, dürften also als sog. dystrophische aufgefaßt werden; die Ausbildung von osteoidem Gewebe mit Mark ist kaum anders als ein metaplastischer Vorgang zu deuten. Die in unseren Schnitten beobachtete Nebeneinanderlagerung von osteoidem und verhorntem (wohl auch verkalktem, aber durch die Entkalkung kalkbefreitem) Gewebe macht es wahrscheinlich, daß der Bildung von osteoidem Gewebe Verhornung und Kalkinkrustation vorausgeht. Die metaplastische Umwandlung ist sicher ein langsam sich vollziehender Prozeß; osteoides Gewebe findet sich deshalb gewiß so gut wie ausschließlich in alten Tumoren, wofür die in einem unserer Fälle konstatierte Bindegewebsreduktion auch Zeugnis ablegen mag (Fall 11).

Was das Vorhandensein von Riesenzellen in verkalkten Epitheliomen betrifft, so möchten wir darauf hinweisen, daß solche bei den verschiedensten Verkalkungen sehr oft beobachtet sind. Sie werden hier allgemein als durch den Verkalkungsprozeß veranlaßte Fremdkörperriesenzellen aufgefaßt. Schon aus dieser Erfahrung läßt sich wohl der Schluß ziehen, daß die besondere Häufigkeit und große Zahl der Riesenzellen beim verkalkten Epitheliom den analogen Vorgängen in den betreffenden Tumoren ihre Entstehung verdanken, und demgemäß keinen speziellen Wert nach dieser oder jener Richtung beanspruchen dürfen.

Wenn also das charakteristische Bild der verkalkten Epitheliome in letzter Linie wohl auf regressive intratumorale Gewebsveränderungen zurückgeführt werden muß, erscheint es doch wohl angezeigt, sich über die ersten auslösenden Ursachen derselben nach Möglichkeit Rechenschaft zu geben zu suchen. Dabei müssen wir wohl notgedrungen auf die vitalen Besonderheiten der tumorbildenden Anlage zurückgreifen, und eine relativ geringe Lebens- und Proliferationskraft als primum movens sowohl des benignen klinischen Verlaufs als auch der damit in



innigem Zusammenhang stehenden Tendenz der Gewebsdestruktion im Sinne der Nekrose und Verkalkung supponieren.

Eine schädigende Wirkung auf die den Tumorzellen primär innewohnende Inferiorität muß man in zweiter Linie sowohl der intrakapsulären Tumorentwicklung zuschreiben, da die bis zu einem gewissen Grade eine Strangulation des Tumorgewebes bedingende Kapsel notwendigerweise zu Zirkulationsstörungen führen muß. Neben den rein mechanisch bedingten Störungen, die sich hier und da (auch von uns beobachtet) in Gefäßerweiterung und praller Füllung von Blutgefäßen dokumentiert, sind auch Gefäßverengerungen und Obliteration infolge endophlebitischer und endarteriitischer Prozesse beobachtet (Murakami). Ob die von uns in mehreren Schnitten gefundenen Blutpigmentablagerungen eine rein zirkulatorische Störung oder vielleicht gewaltsamen traumatischen Insulten ihre Entstehung verdanken, möge dahingestellt sein.

Was die, allerdings nur von vereinzelten Autoren beschriebenen, postoperativen, lokalen Rezidive verkalkter Epitheliome betrifft, so muß zur Erklärung wohl verschiedenes berücksichtigt werden. Eine ohne weiteres verständliche Erklärung würde eine falsche Diagnosenstellung d. h. Verwechslung des eigentlichen verkalkten Epithelioms mit einem verkalkenden Carcinom resp. Cancroid geben. Von der Hand gewiesen kann auch eine seltene, zufällige, für viele andere gutartige Tumoren ja längst bekannte maligne Degeneration nicht werden. Nach meiner Ansicht sind aber damit die Möglichkeiten eines Rezidivs in loco nicht erschöpft.

Murakami beschrieb eine von ihm beobachtete Sprengung der Gewebskapsel durch Tumormasse mit Bildung einer neuen Kapsel durch anscheinend vorgeschobenes Bindegewebe, wobei (wie Murakami speziell hervorhebt) natürlich nicht von einem infiltrierenden Wachstum nach Art maligner Neubildung gesprochen werden kann. Ein (soweit ohne Serienschnitt zu beurteilen) analoges Verhalten liegt vielleicht in einem unserer Tumoren vor (Fall 3). Hier findet sich in geschlossener Kapsel, die ihrerseits mit dem allgemeinen Balg zusammenhängt, ein dem Haupttumor angelagerter Nebentumor mit im Gegensatz zum ersteren auffällig guterhaltenem Tumorgewebe unzweifelhaft jüngeren Datums. Durch solch peripheres lokales Wachstum eines Tumors muß eine unebene, lappige Form derselben resultieren, wie wir sie bereits in einzelnen unserer Präparate auch durch stärkere intratumorale Bindegewebsentwicklung kennengelernt haben. Unter Berücksichtigung solcher Befunde erscheint es uns nicht undenkbar, daß bei der Auslösung einer in der Hauptmasse wohl harten, verkalkten Geschwulst ein jüngerer, wieder lebensfrischer und entwicklungsfähiger Anhang zurückbleiben und so ein Rezidiv, jedoch nicht im gewöhnlichen Sinn,



sondern bloß als Folge einer unvollständigen Tumorentfernung veranlassen kann. Die von Reverdin in seinem Rezidivfall geäußerte günstige Prognose wäre demgemäß sehr verständlich, da ja doch das Rezidiv den benignen Charakter der Primargeschwulst beibehalten würde.

Wenn es auch wohl am wahrscheinlichsten erscheint, daß kleinere, neben dem eigentlichen Tumor liegende Nebentumoren entweder nach Murakamis Ansicht durch Sprengung der Kapsel oder nach unserer Meinung wohl durch stärkere Bindegewebsentwicklung und dadurch bedingte Abschnürung entstehen, wäre wohl auch daran zu denken, daß bei der Genese des verkalkten Epithelioms aus Talgdrüsenanlagen solche Nebentumoren auf dieselbe Art entstehen wie der Haupttumor selbst d. h. vielleicht aus kleinen Talgdrüsenläppchen hervorgehen.

Die als verkalkte Epitheliome bezeichneten Geschwülste werden von fast allen Beschreibern als epitheliale Produkte anerkannt. Dieser Auffassung müssen auch wir mit Rücksicht auf die den Epidermiszellen in ihren verschiedenen Lagen entsprechenden Zellen der Tumorstränge beipflichten. Ein einzelnes Gesichtsfeld dieses oder jenes Präparates mit wohlerhaltenem Tumorgewebe kann unbedingt den Eindruck eines typischen Epithelioms, eines in seiner epithelialen Genese anerkannten Carcinoms machen; erst das Gesamtbild läßt eine spezielle Dignität der Neubildung erkennen, die sich in großer Übereinstimmung, wie erwähnt, bei den verkalkten Epitheliomen wiederholt. Diese auf besondere histologische Eigenart begründete Dignität, zusammen mit der klinisch allgemein bestätigten Benignität, muß uns trotz der bestehenden pathologisch-anatomischen Ähnlichkeit mit dem eigentlichen Carcinom zu der Anschauung drängen, daß die verkalkten Epitheliome eine spezifische Neubildung sui generis darstellen.

Wenn diese klinisch und histologisch so gut charakterisierte Geschwulstform gemeinhin noch als verkalktes Epidermoid oder verkalktes Epitheliom bezeichnet wird, so erscheint diese Benennung als eine in verschiedener Beziehung keineswegs sehr glückliche.

Die Bezeichnung „Epidermoid" präjudiziert allgemein (vielleicht für einen Teil der Fälle bestehende) epidermoidale Abstammung, während „Epitheliom" im Gegensatz zum klinischen Verhalten der fraglichen Geschwülste viel zuviel an die gemeinhin als Epitheliome bezeichneten bösartigen Krebse erinnert. Auch das Epitheton „verkalkt" muß insofern beanstandet werden, als die Verkalkung keineswegs einen für die sog. verkalkten Epitheliome sensu strictiori reservierten, sicher nicht einmal einen primären und auf die Entwicklung der Tumoren besonders einflußreichen Prozeß bedeutet.

Ganz unzweifelhaft sind die regressiv-metamorphotischen Vorgänge, wie wir sie in Form von Nekrose und Verhornung als die die Verkalkung



einleitende Prozesse treffen, von wesentlicherer Bedeutung als die Verkalkung an sich. Straßberg hat sicher Recht, wenn er für die verkalkten Epitheliome sensu strictiori einzig und allein die ausgedehnte Nekrose und nicht in erster Linie die Verkalkung für charakteristisch hält.

Als verkalkte Epitheliome im weiteren Sinne finden wir denn auch echte verkalkte Krebse, in denen die Verkalkung soweit gedeihen kann, daß man direkt von ossifizierten oder petrifizierten Carcinomen gesprochen hat.

Somit dient die Bezeichnung „verkalktes Epitheliom" zur Charakterisierung zweier klinisch und histologisch fundamental verschiedener Tumorformen (speziell mit Rücksicht auf die Notwendigkeit der Vermeidung von Mißverständnissen) sicher zu Unrecht, einzig und allein aus dem Grunde, weil beide Geschwulstarten Epitheliome mit Verkalkung repräsentieren.

Trotz dieser der Bezeichnung „verkalktes Epitheliom" anhaftenden Mängel wird wohl dieser in die Literatur eingeführte Name so lange weitergeführt werden müssen und dürfen, als die Abstammung derselben nicht vollständig gesichert und eine dadurch gegebene Klassifikation der Geschwulstform festgelegt ist.

Jadassohn hat in seinem Londoner Referat über die benignen Epitheliome die verkalkten Epitheliome zusammen mit Syringomen, den benignen cystischen Epitheliomen, den zylindromatösen Tumoren speziell der behaarten Kopfhaut als Epitheliome mit unbekannter (vorwiegend kongenitaler?) Ursache in eine Gruppe zusammengefaßt. Er bringt diese Neubildungen mit den Naevi in engeren Zusammenhang. Sollten sich die Befunde Murakamis und Fikerts weiterhin bestätigen (ein bestätigter Befund ist unsererseits mit aller Reserve erwähnt [Fall 4]), so steht dieser Rubrizierung gewiß nichts im Wege und es wäre damit die an sich schon formenreiche Gruppe der gegenwärtig als solche anerkannten Naevi um einen interessanten Repräsentanten vermehrt. Auf dieser Basis würde sich dann auch wohl eine gut charakterisierende und Mißverständnisse sicher vermeidende Bezeichnung an Stelle der bisher gebräuchlichen auffinden lassen.

Wenn wir uns einige Worte über die Bedeutung und den Zweck der Kalksalzablagerungen im Körper erlauben, so möchten wir kurz folgendes sagen: Der Zweck der physiologischen Verkalkung ist klar; es werden dadurch harte, feste und starre Organe erzeugt, wie sie für den Kauakt, für die Haltung und Bewegung des Individuums durchaus notwendig sind. Viel unklarer liegen die Verhältnisse bei der pathologischen Verkalkung. Immerhin ist anzunehmen, daß der Organismus dabei einem in der organischen Natur allgemein verbreiteten Utilitätsprinzip folgend einen für die Verkalkung der Art förderlichen Prozeß



anstrebt. Wir haben gesehen, daß im allgemeinen nur geschädigte kranke Zellen, ganz besonders der Gewebe von körperfremden Gebilden (z. B. Tumoren der verschiedensten Art) verkalken. Es besteht also wohl die Annahme zu Recht, daß in dem Verkalkungsprozeß das Bestreben einer soliden Narbenbildung verfolgt wird. Wenn dabei der Organismus bisweilen über das Ziel hinausschießt, wenn z. B. verkalkende Hautgewebe gerade infolge des Reizes der Kalkinkrustation sich entzündlich verändern und geschwürig zerfallen, so daß erst auf diesem Umwege endgültige Narbenbildung erfolgt, so ist diese Beobachtung einer übertriebenen Bestrebung nicht vereinzelt (z. B. luxurierende Granulationsbildung, allzu üppige Callusbildung usw.). Am besten, aber auch am leichtesten erreicht der Verkalkungsprozeß vielleicht sein Ziel bei der Verkalkung benigner Tumoren, wo die an sich bestehende Benignität durch Kalkablagerung in die Neubildung und deren Umgebung weiterhin gefördert wird, so daß diese Tumoren wirklich bloß mehr durch ihre besondere Lage und selten durch ihre Größe für den Träger evtl. entstellend und lästig werden. Die Verkalkung der malignen Tumoren erreicht, wenn sie wirklich zu dem Zweck erfolgt, eine gewisse, einem natürlichen Heilungsbestreben dienende Wachstumshemmung zu erreichen, ihre Absicht nie. Trotzdem muß sie wohl als ein Kampfprinzip erachtet werden, das aber leider in seinem Streit mit einem übermächtigen Feind versagt.

Zum Schluß sei mir gestattet, meinem verehrten Chef, Herrn Professor Naegeli, und Herrn Professor Wegelin für die gütige Überlassung des Untersuchungsmaterials, sowie für das fördernde Interesse, das sie meiner Arbeit entgegengebracht haben, meinen aufrichtigen Dank auszusprechen.

Auf eine ausführliche Angabe der benutzten Literatur muß leider auf Wunsch der Redaktion verzichtet werden.



Psoriasis arthropathica

(einschließlich der sog. „hyperkeratotischen Exantheme" bei gonorrhoischen Gelenkerkrankungen).

Von

Dr. **Artur Falk.**

(Aus der medizinischen Abteilung B des städtischen Krankenhauses Allerheiligen zu Breslau [Primärarzt Prof. Dr. Forschbach].)

Die Beschäftigung mit Fällen, in denen die Psoriasis mit Gelenkerkrankungen kombiniert auftritt, hat schon immer deswegen etwas Verlockendes gehabt, weil man aus dieser Kombination Schlüsse auf die so viel umstrittene Ätiologie der Psoriasis ziehen zu können glaubte. So haben auch tatsächlich diejenigen, die die Entstehung der Psoriasis auf eine Erkrankung des Nervensystems zurückführten, diese Kombination stets als einen Beweis für ihre Ansicht angeführt; und kürzlich hat Jadassohn unser Krankheitsbild als einen gewichtigen Grund für den Gedanken angeführt, „daß in dem Biochemismus der Psoriatiker etwas Abnormes vorhanden sei". Bei dem berechtigten Interesse, das aus diesem Grunde diesem Krankheitsbilde entgegengebracht wird, sei es daher gestattet, die Krankengeschichten von 3 Fällen mitzuteilen, die wir in der letzten Zeit zu beobachten Gelegenheit hatten.

Fall 1. L. B., 45 Jahre alt, Zeichner. Mutter an Schwindsucht gestorben, sonst Familienanamnese o. B. Mit 18 Jahren hatte er einen harten Schanker, der mit Quecksilberspritzen behandelt wurde. Mit 24 Jahren Typhus. In späteren Jahren lag er angeblich öfters an schweren Erkältungen mit Stechen in der Brust und starkem Auswurf danieder, was sich aber seit 10 Jahren wieder gegeben haben soll. Seit ca. 8 Jahren, seinem 37. Lebensjahre, leidet er an Gelenkrheumatismus. Vor 3 und vor 2 Jahren machte er eine Salvarsankur durch, ohne daß sich die Schmerzen in den Gelenken gebessert hätten; auch ist die Wassermannsche Reaktion positiv geblieben. Seit einem halben Jahr haben sich auch Beschwerden in den Schultern eingestellt. Vor $1/_4$ Jahr zeigten sich die ersten kleinen, mit silbernen Schüppchen bedeckten Plaques am Unterschenkel. Am 18. XI. 1918 trat auf einmal, anscheinend unter sehr heftigen Schmerzen, Schwellung beider Beine bis über das Knie ein, so daß er nicht mehr gehen konnte.

Stat. praes. am 3. XII. 1918: Mittelgroßer Mann in schlechtem Ernährungs- und Kräftezustand, Haut und sichtbare Schleimhäute wenig gut durchblutet. Psoriasis an den Unterschenkeln beider Beine und vereinzelt am übrigen Körper. Nervensystem und innere Organe o. B.

Extremitäten: Die Beweglichkeit beider Schultergelenke ist eingeschränkt, r. stärker als l. Von den Ellenbogengelenken ist das r. ganz versteift, das l., das



ziemlich stark geschwollen ist, etwa um 50° beweglich und bis ca. 130° streckbar, auch die Pronationsmöglichkeit ist eingeschränkt. Beide Handgelenke sind geschwollen und nur in geringem Grade bis 15° nach oben und unten beweglich. An den Fingern sind die Grund- und Mittelgelenke verdickt und in Flexionsstellung versteift (bes. 3, 4, 5); nur der Daumen ist noch beweglich, auch er ist jedoch in seiner Bewegung behindert und ulnarwärts gekehrt. Ziemlich starke Atrophie der Interossei des Daumenballens und des Adductor pollicis. Die Kniegelenke sind stark verdickt und bei Berührung schmerzhaft, dabei ist die aktive und passive Bewegung etwas behindert; Waden atrophisch.

30. XII. 1918. Psoriasis zurückgegangen.

29. I. 1919. Unter Glühlichtbehandlung Besserung der Beschwerden. Keine objektive Änderung: Die Hände zeigen besonders am 3. und 4. Finger Anschwellungen der Mittelgelenke. Psoriasis ist mit Hinterlassung von bräunlichen Verfärbungen abgeheilt.

1. II. 1919. Röntgenaufnahme: Sämtliche Fingergelenke beider Hände mit Ausnahme der Daumengelenke zeigen hochgradige Destruktionserscheinungen und stellenweise Ankylosenbildung. An anderen Stellen zapfenförmige Auflagerungen, besonders an den Seitenflächen der Gelenke. Am rechten Handgelenk finden sich sowohl in den Metacarpocarpal- als auch in den Carporadialgelenken Auflockerung der Gelenkenden mit Auflagerungen und teilweiser Zerstörung der Carpalknochen. Ebenso finden sich an beiden Kniegelenken eine auffallende Verengerung des Gelenkspalts und unscharfe, verwaschene Gelenkflächen; oberhalb der r. Kniescheibe leichte Auflagerung am Oberschenkelknochen. Am rechten Ellbogengelenk ist der Gelenkspalt aufgehoben; es besteht eine vollkommene Ankylose mit Knochenneubildung. Hämoglobin: 75%, Blutbild o. B.

21. II. 1919. Venenpunktion: Wassermann zweifelhaft, verdächtig.

28. II. 1919. Nach provokatorischer Injektion von 0,15 Neosalvarsan Wassermann schwach positiv.

3. III. 1919. Beginn einer kombinierten Kur (8 Spritzen Neosalv. à 0,45 und 12 Hg Spritzen à 0,5).

23. IV. 1919. Die antiluetische Kur ist abgeschlossen. Wassermann im Blut schwach positiv. Keine wesentliche Änderung im Befunde.

28. IV. 1919. Beginn einer Sanarthritkur.

31. V. 1919. Durch die Kur keine Besserung zu konstatieren; Beginn mit Massage, Heißluft und Streckungsversuchen in den Knieen.

3. VII. 1919. Da bisher nur geringe Besserung zu erzielen war, wird Pat. zwecks orthopädischer Weiterbehandlung auf die chirurgische Abteilung verlegt.

Nachuntersuchung am 20. XI. 1919: Pat. ist in der Zwischenzeit mit orthopädischen Streckapparaten, Übungstherapie, Massage und Heißluft behandelt worden, was allmählich insofern eine Besserung des Zustandes herbeiführte, als Pat. wieder, wenn auch unsicher, laufen kann. Der Zustand in den übrigen Gelenken ist ziemlich der gleiche geblieben. Die Psoriasis ist nicht wieder aufgetreten, die Stellen ihres früheren Sitzes sind noch durch Pigmentflecke markiert.

Es handelt sich also hier um einen 45 jährigen Pat., der mit 18 Jahren eine Lues akquirierte, von der der Wassermann bis heute trotz mehrfacher Behandlung positiv blieb. Seit seinem 37. Lebensjahr leidet er an Gelenkrheumatismus, der allmählich begann, 1/2 Jahr vor der Aufnahme auch die Schultergelenke befiel und 14 Tage davor plötzlich Schwellung beider Beine bis über die Knie hervorrief. Bei der Aufnahme erweisen sich das rechte Ellbogen- sowie die Grund- und Mittel-



gelenke sämtlicher Finger bis auf die der Daumen als versteift, die übrigen Gelenke der oberen Extremitäten als geschwollen und in der Bewegung behindert; das letztere gilt auch von den Kniegelenken. Dieser Zustand blieb im wesentlichen trotz der verschiedenen angewandten Behandlungsmethoden ziemlich unverändert. Die bei dem Patienten neben der Gelenkerkrankung $^1/_4$ Jahr vor der Aufnahme entstandene Psoriasis heilte kurz nach der plötzlichen Erkrankung der Kniegelenke spontan ab, ohne während der ca. 1 jährigen Beobachtungsdauer wieder aufzutreten.

Fall 2. W. P., 18 Jahre alt, Kutscher. Pat. gibt an, daß sein Vater vor 10 Jahren an einer Lungenkrankheit (?) gestorben sei, daß aber Gicht-, Zucker-, Fettsucht-, Nerven- und Gelenkkrankheiten sowie Schuppenflechte ihm in der Familie nicht bekannt seien. Auch er selber sei immer gesund gewesen. In seinem 15. Lebensjahr (1911) traten bei ihm zum ersten Male Schmerzen in den Beinen auf, weswegen er sich in Privatbehandlung begab und einmal auch im Krankenhause lag. Mit 18 Jahren (Frühjahr 1914) erkrankte Pat. anfallsartig an heftigen Schmerzen in den Fingergelenken; gleichzeitig trat eine sehr ausgedehnte Ps. des ganzen Körpers auf. Aus diesem Grunde wurde er ein halbes Jahr in der Hautabteilung unseres Krankenhauses behandelt; als er entlassen wurde, war die Flechte geheilt, die Finger aber hochgradig verkrüppelt. Er übte trotzdem seinen Beruf weiter aus, bis er im Juli 1918 an einem ausgebreiteten Rezidiv der Ps. erkrankte, wobei gleichzeitig die Kniegelenke anschwollen.

Stat. praes. am 8. VII. 1918: Mann in reduziertem Kräfte- und Ernährungszustand, Haut und Schleimhäute mäßig durchblutet. Die Extremitäten sowie der Rücken sind mit einer Ps. bedeckt, deren Plaques pflaumen- bis handtellergroß sind.

Lunge: Über der l. Spitze unreines Atmen mit Klopfschallverkürzung. Röntgenbefund: Leichter Schleier über der r., deutlicher über der l. Spitze. L. Hilus leicht verdichtet. Sonstige innere Organe und Reflexe o. B.

Extremitäten: Die Finger beider Hände sind hochgradig verkrüppelt, so daß Pat. damit weder Gegenstände anfassen, noch festhalten kann. Die Kniegelenke sind geschwollen und stark schmerzhaft. Therapie: 3 mal tägl. 1 g Aspirin; die Flechte wird täglich mit Cignolin-Benzol bepinselt, um die Gelenke Rheumasanverband.

9. VII. 1918. Temp. 37,5°.

10. VIII. 1918. Die Schwellung und Schmerzhaftigkeit der Kniegelenke ist zurückgegangen. Auch die Flechte heilt gut ab. Temp.: 37,8.

3. IX. 1918. Ps. in weiterem Abheilen. Wegen der schlechten Bewegungsfähigkeit der Beine Massieren und Üben im orthopädischen Institut; außerdem alle 2 Tage ein Schwitzbad.

10. XI. 1918. Guter Erfolg der Behandlung: Pat. kann an Stöcken auf ebener Erde laufen. Verlegung nach dem Armenhaus.

17. XII. 1918. Wiederaufnahme. In der letzten Zeit erhebliche Verschlimmerung der Ps. Außerdem sind beide Leistendrüsen leicht geschwollen und schmerzhaft; Einpinseln mit Jodtinktur; außerdem dreimal täglich 0,5 Acid. salicyl. und Glühlichtbäder zweimal wöchentlich.

24. I. 1919. Kniegelenke stark schmerzhaft.

24. II. 1919. Durchleuchtung der Hand-, Fuß- und Kniegelenke: Der Gelenkspalt beider Fußgelenke ist eng, teilweise aufgehoben. In seiner Umgebung an der Rückenfläche beider Tali Auflagerungen. Es besteht eine starke Subluxation aller Metacarpophalangealgelenke.

16. II.—3. III. 1919. Es bestehen dauernd leicht subfebrile Temperaturen zwischen 37,2 und 37,6°.

16. II. 1919. Auch das Hüftgelenk hat in der Zwischenzeit seine volle Beweglichkeit eingebüßt.

18. II. 1919. Venenpunktion: Wassermann negativ. Sol. Fowleri 3 mal täglich 2—10 Tropfen.

21. II. 1919. Der Gelenkbefund ist unverändert; die Psoriasis an den Händen und am Gesäß heilt nicht ab. Temp. 37,6°.

4. IV. 1919. Das Hüftgelenk steht in mittlerer Beugestellung, das Knie im rechten Winkel, aktive Bewegungen sind nicht möglich. Der Versuch der passiven Bewegung ist in geringem Grade möglich, aber sehr schmerzhaft. Knie kann passiv bis $1^1/_2$ R. gestreckt werden. Finger im Grundgelenk stark gebeugt, leichte Bewegung im Sinne der Beugung und Streckung möglich. An Armen und Beinen stärkste Muskelatrophien, Pat. kann aufrecht mit herunterhängenden Beinen sitzen. Verlegung nach dem Siechenhaus.

Bei der Nachuntersuchung am 26. IX. 1919 zeigte sich die Ps. stark zurückgegangen, nur die Fingernägel waren noch affiziert; dabei zeigten die Daumen nur eine Verdickung der Nagelplatten, während die übrigen Nägel sich durch eine eigenartig bleiche, hellgelbe Farbe und vielfache Auffaserung des freien Randes auszeichneten. Die Gelenkerkrankung zeigte im wesentlichen den gleichen Befund wie am 4. IV. 1919: Nur die Schulter- und Ellbogengelenke sind noch beweglich, alle anderen Extremitätengelenke fast völlig versteift: Die Finger, in extremster Beugung, liegen der Hohlhand flach an, nur die Daumen zeigen noch eine auffallend gute Beweglichkeit. Die Hüft- und Kniegelenke sind ebenfalls in extremer Beugung fixiert. Die Zehen, ebenfalls fixiert, liegen wirr über- und untereinander. Am Steiß ein handtellergroßer Decubitus.

Es handelt sich also hier um einen heute 23jährigen Mann, bei dem nach anfänglichen, jahrelangen Schmerzen in den Beinen eine Versteifung der Finger-, Knie-, Hüft- und Zehengelenke sich nacheinander einstellte; von diesen wurden die Finger- und Kniegelenke plötzlich, die Hüft- und Zehengelenke allmählich befallen. Es bestanden hin und wieder ganz leichte subfebrile Temperaturen, die sich aber, abgesehen von einer einmaligen kurzen Periode, nur ganz vereinzelt über 37,5 erhoben. Gemeinsam mit dem Befallenwerden der Fingergelenke trat ein Erstausbruch, mit dem der Kniegelenke ein Rezidiv einer Psoriasis auf. Gleichzeitig mit einem weiteren Rezidiv stellte sich eine Leistendrüsenschwellung ein.

Fall 3. F. Z., 41 Jahre, Rittmeister d. R. (Kaufmann).

6. IX. 1917. Aufnahme im Kriegslazarett Mitau.

Am 31. VIII. 1917 nach Durchnässung und Erkältung mit Schmerzen in der Schulter und in der r. Leistengegend erkrankt. Augenentzündung beiderseits und Blasenkatarrh. Therapie: Schwitzen, Aspirin, Urotropin.

10. IX. 1917. R. Kniegelenk erheblich geschwollen, auch l. schmerzhaft. Es besteht andauernd geringes bis mäßiges Fieber.

29. IX. 1917. Aufnahme im Festungslazarett in Thorn (innere Station). Der Knochenbau ist kräftig entwickelt, der Ernährungszustand mäßig, Muskulatur der Extremitäten atrophisch. Schleimhäute wenig durchblutet, Hautfarbe blaß. Pat. macht den Eindruck eines schwerkranken Mannes; er ist vollkommen unbeweglich und jede aktive und passive Bewegung löst große Schmerzen aus:



starke Nachtschweiße; Zunge belegt. Herztöne nicht ganz rein, sonst innere Organe und Nervensystem o. B. Puls: 100/120, klein, weich. Die Gelenke sind besonders an den unteren Extremitäten stark verdickt und entzündet, desgl. die Hand- und Fingergelenke. Therapie: Natr. salicyl. mit Codein und Ichthyol.

9. X. 1917. Dauernde Temperatursteigerung bis 39,2°. Jetzt ist auch das r. Sprunggelenk befallen.

19. X. 1917. Noch immer Temperatursteigerungen bis 38,7°. Die Schwellung und Schmerzhaftigkeit der Gelenke beginnt zurückzugehen. Allgemeinbefinden besser.

8. XI. 1917. Pat. ist jetzt fast fieberfrei, nur zeitweise abends leichte Temperaturerhöhungen (37,8°). Gelenke der oberen Extremitäten abgeschwollen, die der unteren, besonders die Kniegelenke noch geschwollen und entzündet.

17. XI. 1917. Seit 2 Tagen fiebert Pat. wieder, auch sind die Oberarmgelenke und das r. Kniegelenk wieder mehr entzündet und schmerzhaft.

7. I. 1918. Temperatur noch zeitweise erhöht, die Gelenke außer dem l. Kniegelenk nicht mehr geschwollen und entzündet; Bewegungsfähigkeit herabgesetzt.

17. I. 1918. Temperatur andauernd erhöht. Seit 4 Tagen wieder die Gelenke der ganzen r. Seite angeschwollen und entzündet.

27. I. 1918. Pat. seit 5 Tagen fast fieberfrei. Die Anschwellungen der Gelenke auf der r. Seite fast geschwunden.

14. II. 1918. Temperatur sehr unregelmäßig: Nachdem Pat. einige Tage fast fieberfrei, tritt jetzt abends erhöhte Temperatur ein. Gelenke der oberen Extremitäten nicht mehr entzündet und nicht mehr schmerzhaft, dagegen die der unteren, sowohl Fuß- wie Kniegelenke. Die durch das lange Liegen auf dem Rücken entstandenen Geschwüre sind abgeheilt.

26. II. 1918. Aufnahme in Dr. W.s Heilanstalt in Hohensalza.

Nach Angabe des Pat. hat sich Mitte Januar, wo auch eine Verschlimmerung des Gelenkleidens auftrat, am Gesäß ein jetzt schon im Abheilen begriffener Ausschlag von Pickeln und Bläschen entwickelt, der vom Arzt als belanglos erklärt worden sei. Der 40jährige Mann, welcher fast kein Glied rühren kann, hat blasse Gesichtsfarbe und leidenden Gesichtsausdruck. Der ganze Rücken, aber auch teilweise die Brust und die Extremitäten sind mit meist schon vernarbten Acnepusteln bedeckt, über den Grundgelenken der 3. und 4. Zehe r. ist eine harte, große Narbe sichtbar. Herztöne an der Spitze unrein. Muskulatur der Arme und besonders der Beine stark abgemagert, die Oberschenkel bestehen fast nur aus Haut und Knochen, so daß die verdickten Kniegelenke besonders stark hervortreten; jedes stärkere Berühren von Weichteilen und Knochen ruft starken Schmerz hervor. An den Armen sind die Schultergelenke nur sehr wenig beweglich, l. Ellbogengelenk entzündet und kaum beweglich, desgl. das l. Handgelenk; Fingergelenke beiderseits frei. Die Beine können im Hüftgelenk passiv leidlich gebeugt werden, dagegen kaum in den angeschwollenen Kniegelenken; auch in dem entzündeten l. Fußgelenk ist Beugung und Streckung kaum möglich. Pat. kann selbsttätig nicht die kleinste Bewegung machen, sich nicht ein wenig aufrichten, auch kaum $^1/_4$ Stunde sitzen und ist in jeder Beziehung vollkommen hilflos. Temp. schwankt morgens und abends zwischen 37,4 und 38,6°. Verordnung: Vorsichtige Solbäder, Fangopackungen, Massage, Elektrisieren, Melubrin.

12. III. 1918. Die entzündlichen Zustände in den Gelenken wechseln außerordentlich oft, und dadurch wird auch das Gesamtbefinden ungünstig beeinflußt, die Temp. stieg mehrfach abends bis 39,8° an, meist blieb sie zwischen 38,0° und 38,4° und morgens unter 37°.

12. III. 1918. Aufnahme im Reservelazarett Uhlig.

L. Hand- und Fußgelenke jetzt frei, r. geschwollen. Die Arme können wegen Schmerzhaftigkeit der Schultern nicht gehoben werden. Kniee verdickt, geringe



Fluktuation nachweisbar. Ther.: Melubrin 3 mal täglich 2 g, Ichthyolsalbenverbände, Elektrisieren, Wasserkissen; Abreiben der furunkulösen Haut mit Alkohol, danach Einpudern.

23. III. 1918. Temp. abends 39°, Pat. klagt über starke Schmerzen in beiden Kniegelenken; Ther.: Aspirin und Antipyrin. Die Krankheit macht den Eindruck eines septischen Prozesses.

7. IV. 1918. Beide Fußgelenke weniger geschwollen. Sämtliche Krusten, die über den ganzen Körper gesät waren, stoßen sich in auffallender Weise ab. Temp. abends 37, 2°.

10. IV. 1918. Schmerzhaftigkeit und Schwellung der Gelenke hat nachgelassen. Pat. kann alle Gelenke aktiv bewegen; nur der l. Fuß ist in etwas nach innen rotierter Stellung versteift. Seit Wochen septische Fieberkurve. Rückenhaut hat sich etwas gereinigt. An Armen und Beinen ist Pat. übersät mit Borken und Krusten sowie kleinen Bläschen. Die Haut schilfert stark. An den Beinen sieht man Reste von großen Blasen; die abgeschilferte Haut sieht blauschwarz aus.

25. IV. 1918. Der hinzugezogene Facharzt Dr. C. aus Bromberg stellt die Diagnose: Pemphigus foliaceus.

5. V. 1918. Blutuntersuchung: Wassermann und septische Erreger negativ.

14. V. 1918. Die Haut hat sich nach 2 mal wöchentlichem Baden stark geschält, jedoch wurde die Blasenbildung stärker. Dauernd septische Fieberkurve; Chinin und Pyramidon ohne Einfluß darauf.

14. V. 1918. Aufnahme im Festungslazarett Breslau, Abteilung Königl. Universitäts-Hautklinik (Direktor: Geh. Rat Jadassohn).

Pat. gibt an, daß der ursprünglich nur am Gesäß und Rücken in geringem Umfange ausgebreitete Ausschlag nach Packungen mit Fango- und Solbädern im jetzigen Umfange aufgetreten sei.

Befund: Beiderseits Schwellung der Knie- und Fußgelenke, ebenso in leichtem Grade der Handgelenke; Bewegungsmöglichkeit der Gelenke nicht ganz aufgehoben, aber beschränkt. Entzündliches Ödem beider Füße und Unterschenkel, besonders r. Beide Füße stehen in Supinationsstellung, r. Fußgelenk äußerst druckempfindlich, auch bei passiver Bewegung stark schmerzhaft. Blutbild: O. B. Gesamte Hautoberfläche von einer zusammenhängenden, aus hornartigen Massen bestehenden Auflagerung von wechselnder Stärke bedeckt, an einzelnen Stellen läßt sich dieselbe in dicken Fetzen abheben; darunter findet sich leicht gerötete, sonst normale Haut, auf der sich stellenweise teils einzelne, teils zusammenstehende papilläre und vesiculäre Efflorescenzen zeigen; jedoch keine Pustelbildung. An den unteren Extremitäten leichte Cyanose. Am behaarten Kopf ebenfalls Auflagerungen leichten Grades, auf den Wangen und der Stirn dagegen nur disseminierte papulöse und erythematöse (psoriatische?) Efflorescenzen. Unter den Nägeln Hornhautanhäufung (Hyperkeratose), außerdem Grübchen in den Nägeln. Temp. 38,2°. Therapie: 1 mal 2 Tropfen bis 3 mal 14 Tropfen Sol. Fowleri; außerdem erhält Pat. die einzelnen Körperteile mit verschiedenen Salben bedeckt, die nach einiger Zeit immer wieder gewechselt werden; zeitweise auch feuchter Verband an einzelnen Körperteilen.

20. V. 1918. Efflorescenzen an der Stirn abgeheilt; am Handrücken Hyperkeratose.

1. VII. 1918. Haut des ganzen Körpers — mit Ausnahme beider Beine — nimmt unter Chrysarobinbehandlung mehr und mehr normales Aussehen an. Fortschreitende Verschlimmerung des Allgemeinbefindens und Abnahme der Körperkräfte.

3. VII. 1918. Gegen Abend Kollaps mit Atemnot. Puls 134, weich, etwas unregelmäßig; 1 ccm Digalen intravenös.



4. VII. 1918. Interne Untersuchung (Prof. Forschbach):

Am Herzen percutorisch und auscultatorisch nichts Abnormes. 3 mal ein Eßl. Inf. Digit. 1,5/200,0; 3 mal 15 Tropfen Ta. amara.

8. VII. 1918. Puls wieder beschleunigt und schlecht gefüllt. 2 stündl. Inf. Digit. Bewußtsein zeitweise benommen.

15. VII. 1918. Puls wieder regelmäßig, mittelvoll, noch zeitweise etwas unregelmäßig. Haut des ganzen Körpers zeigt sehr gutes, normales Aussehen, nur an den Füßen noch stark mazerierte Haut.

25. VII. 1918. Temp. dauernd fieberhaft. Im Mittel 38°. Allgemeinbefinden sehr gebessert.

29. VII. 1918. Seit einigen Tagen stärkerer Auswurf ohne quälenden Husten und Atemnot; Auswurf eitrig-schleimig. Über der r. Spitze leichte Schallverkürzung, über beiden Unterlappen teils trockene, teils feuchte bronchitische Rasselgeräusche.

6. VIII. 1918. Auswurf und Geräusche verschwunden.

31. VIII. 1918. Hände beiderseits ziemlich ödematös. In den Handtellern Blasenbildung; Beugen der Finger nicht möglich.

4. IX. 1918. Schwellung der Hände zurückgegangen, besonders die der linken; am rechten Daumen hat sich der Nagel abgestoßen. Fieber mittelhoch.

23. IX. 1918. Allgemeinbefinden bedeutend gebessert; erste Ausfahrt.

28. IX. 1918. Schmerzen im l. Fuß heute äußerst heftig, Großzehenballen geschwollen. Ther.: 3 mal 0,5 Atophan.

7. X. 1918. Die Sprunggelenke und Großzehenballen beider Füße sind geschwollen und schmerzhaft. Täglich 4 g Natr. salicyl. innerhalb 5 Stdn. des Nachmittags.

11. X. 1918. Am l. Unterarm treten erneut wenige psoriatische Efflorescenzen auf.

19. X. 1918. Am Mittelfinger der r. Hand ist das Grundgelenk von einer wenig schmerzhaften, haselnußgroßen Schwellung befallen. An den Füßen weder subjektiv noch objektiv eine Änderung des Befundes.

21. X. 1918. Am r. Unterarm einige psoriatische Efflorescenzen.

23. X. 1918. Am gestrigen Abend starker Temperaturanstieg (39,5°), leichte Herzschwäche; Ödem beider Augenlider, Urin o. B.

28. X. 1918. An den Metacarpophalangealgelenken beider Hände, besonders des zweiten und dritten Fingers der r. Hand stärkere Schwellung und Schmerzhaftigkeit. Pat. ist sehr erregt. Brom.

13. XI. 1918. Trotzdem Behandlung dieselbe, heute auffallende Besserung: Fast gar keine Schmerzen, und Erregung vollständig geschwunden.

30. XI. 1918. Schmerzen treten von Zeit zu Zeit wieder etwas heftiger auf, lassen jedoch unter Atophan, Phenacetin und Brom ziemlich schnell nach.

9. XII. 1918. Immer noch mäßige Schmerzen im r. Fußgelenk, sonst nirgends. Haut zur Norm zurückgekehrt bis auf kleine Reste an beiden Fußsohlen, wo noch geringe Krustenbildung vorhanden ist.

9. XII. 1918. Aufnahme im Festungslazarett Breslau Abt. Baugewerkschule.

An den Fingernägeln und beiden Fußsohlen Borken (Psoriasis). R. Unterschenkel steht in Beugestellung von 90° mit Subluxation nach außen und hinten; l. Unterschenkel nur in leichter Beugestellung, beide Füße in Spitzfußstellung. Bewegungen stark eingeschränkt, passive stark schmerzhaft, desgl. die Berührung beider Fußsohlen. Ther.: 2 g Aspirin.

16. XII. 1918. Operationsbericht: In Äthernarkose Streckung des r. Unterschenkels aus seiner bisherigen Stellung zu einer Beugung von etwa 30° nach vorheriger Durchschneidung des sehnigen Teiles der Beugemuskulatur des



Oberschenkels dicht über dem Kniegelenk; Gipsverband; l. Fuß ebenfalls Gipsverband.

20. XII. 1918. Es treten sehr heftige Schmerzen im r. Fuß auf; bei Eröffnung des Gipsverbandes am Fuß zeigt sich, daß eine Wunde von etwa Markstückgröße besteht; Salbenverband.

24. XII. 1918. Die anfallsmäßigen Schmerzen steigern sich. Der Gipsverband wird vorn bis über das Fußgelenk aufgeschnitten; es zeigt sich eine Schwellung und Rötung des Großzehenballens. Die Anfälle werden als Gichtanfälle angesprochen (?). Die Diät entsprechend geregelt; außerdem Atophan.

2. I. 1919. Temp. bleibt hoch. Allgemeinbefinden besser, Aspirin.

10. I. 1919. Ausschlag am Rücken, der sich in kurzer Zeit über Kopf, Bauch, Hände und Füße verbreitet (Psoriasis eczematodes), Temp. meist sehr hoch, über 40°.

30. I. 1919. Temperatur dauernd hoch, stark intermittierend; starke Schmerzen am ganzen Körper.

4. II. 1919. Gipsprothesen für l. u. r. Bein. Temperatur noch dauernd hoch, bis nahe an 40°; starke Schmerzen. Psoriasis bessert sich, besonders am Rücken.

14. II. 1919. Temp. unverändert.

21. II. 1919. Die Temp. bleiben jetzt unter 38°. Psoriasis in guter Heilung begriffen, beschränkt sich nur noch auf Hände und Füße.

5. III. 1919. Aufnahme im Festungslazarett Breslau Abt. Charlottenhaus.

Der ganze Stamm ist mit Psoriasis bedeckt. Die Unterschenkel und die Füße sind mit schmierig belegten Wunden bedeckt, desgl. auch Hände und Finger. Das r. Knie, vollkommen deformiert, steht fast in Bajonettstellung. Die Hand- und Fingergelenke sind aufgetrieben und versteift. Jeglicher Versuch, die erkrankten Gelenke aktiv oder passiv zu bewegen, verursacht dem Pat. sehr starke Schmerzen. Der Puls ist klein, fliegend. Die Temp. waren gestern und heute normal.

12. III. 1919. Gestern abend Temp.-Anstieg bis auf 39°, heute Temp. normal. Pat. klagt über große Schmerzen.

9. IV. 1919. Temp. haben sich in der letzten Zeit einige Male bis 38° erhoben. Allgemeinbefinden wesentlich gebessert. Pat. klagt nicht mehr soviel, Wunden fangen an, sich zu reinigen und zu heilen.

20. V. 1919. Abendtemp. leicht erhöht. Wunden an Füßen und Fingern frisch, aber mit schlechter Heilungstendenz. Ps. am Rücken völlig geschwunden, nur noch weißliche Hautschüppchen an Gesäß und Armen.

29. V. 1919. Versteifung der Fingergelenke z. T. infolge Höhensonnenbestrahlung (?) beseitigt, dagegen sind die Zehengelenke und das r. Knie noch immer steif.

31. V.—2. VI. 1919: Allg. Gliederschmerzen.

5. VI. 1919. Abends erhöhte Temp., nach jeder 3. Herzphase eine Extrasystole; Puls 120.

17. VI. 1919. Heftige Schmerzen in den erkrankten Gelenken. Herztätigkeit normal, Temp. schwankend.

29. VI. 1919. Seit dem 20. VI. ist wieder ein neuer Schub der psoriatischen Hauterkrankung zu verzeichnen. Befallen sind sämtliche Körperteile außer Brust, Oberschenkel und Oberarm. Besonders heftig und schmerzhaft ist der Ausschlag am Gesäß und zwischen den Beinen.

10. VII. 1919. Die Ps. beginnt am Stamm abzuheilen, schreitet aber an den Extremitäten immer weiter fort. Jetzt besonders Hände und Füße befallen. Die Haut des Rückens schält sich stark, ist aber nicht wesentlich entzündet.

24. VII. 1919. Seit einigen Tagen wieder Extrasystolen. Die Heilung der Ps. schreitet unter Salbenbehandlung langsam fort.



7. IX. 1919. Puls 95 mit Extrasystolen nach jedem dritten Schlag. Pat. ist seit einigen Tagen schwach und schläft sehr viel.

14. IX. 1919. In der vergangenen Nacht zeigte Pat. große Unruhe. Gegen Morgen wurde die Atmung schwerer und setzte von Zeit zu Zeit aus; Puls kaum noch wahrnehmbar. Um 12,30 Uhr mittags Tod durch Herzschwäche ohne vorherigen Todeskampf.

Es handelt sich also hier um einen 41 jährigen Mann, der nach Durchnässung mit Schmerzen in den Schultergelenken erkrankte. Es bestand zunächst mäßiges Fieber, das aber bald von hohem, lange Zeit sogar intermittierendem Fieber abgelöst wurde; dieses hielt mit nur kurzen Unterbrechungen, aber häufigem Schwanken während der ganzen zweijährigen Krankheitsdauer an. Ähnlich den Schwankungen der Fieberkurve wechselte die Intensität der Gelenkerkrankung, die dadurch charakterisiert war, daß die einmal befallenen Gelenke höchstens für ganz kurze Zeit einmal von Beschwerden so gut wie frei wurden, um aber dann wieder kurz darauf nur desto schwerer affiziert zu werden. Die Reihenfolge, in der die Gelenke befallen wurden, war: beide Schulter-, beide Knie-, beide Fuß- und Hand-, beide Ellbogengelenke, die Grundgelenke der linken und rechten großen Zehe, des rechten Mittelfingers und der übrigen Finger beider Hände. $^3/_4$ Jahre nach Krankheitsbeginn traten die ersten Unregelmäßigkeiten am Herzen, 1 Jahr darauf die ersten Extrasystolen auf. — Der begleitende Hautausschlag begann 4 Monate nach der Gelenkerkrankung, anscheinend gleichzeitig mit einer starken Exacerbation derselben. Er bestand zunächst offenbar aus Pusteln[1]) und Bläschen an Gesäß und Rücken und breitete sich dann über den ganzen Körper aus. Auch er zeigte starke Schwankungen in seiner Intensität, die oft eine gewisse Übereinstimmung mit denen der Gelenkerkrankung erkennen zu lassen schienen[2]). Auch das Aussehen des Hautausschlages wechselte im Verlauf der zwei Jahre ziemlich stark: Anfänglich einer Acne gleichend, entwickelte er sich bald mehr und mehr zu dem Bilde eines Pemphigus foliaceus, um schließlich den Charakter einer Psoriasis eczematodes anzunehmen.

Sehen wir nun zu, wie weit diese 3 Fälle geeignet sind, unsere Kenntnisse von den Symptomen und dem Wesen der sog. Arthropathia psoriatica zu erweitern.

II. Die Symptome der Erkrankung.

Der Anteil der beiden Geschlechter.

Darüber macht Adrian, der die bis 1903 vorliegenden Beobachtungen zusammenfassend bearbeitet hat, die Angabe, daß von den nach dieser

[1]) An dem anfänglichen Vorhandensein von Pusteln kann wohl, nachdem die Angaben der behandelnden Ärzte und des Patienten ganz gleichmäßig nach dieser Richtung hin gehen („Acnepusteln", „Furunkel", „Pickel") kein Zweifel sein.

[2]) Vgl. bes. d. Schub. v. 10. I.—21. II. 1919; außerdem u. d. 7. IV. 1918, 31. VIII. 1918, 11. u. 21. X. 1918, 9. XII. 1918, 29. VI. 1919.



Richtung verwendbaren 87 Fällen 68 Männer und 19 Frauen gewesen seien, d. i. also ca. 78 % : 22 %. Auch durch die inzwischen veröffentlichten Beobachtungen hat sich dieses Zahlenverhältnis fast gar nicht geändert. Unter den statistisch verwendbaren 29 Fällen[1]) — die unsrigen miteingeschlossen — waren nämlich 22 Männer und 7 Frauen, d. i. ca. 76% : 24%. Erinnert man sich nun, daß bei den chronischen Gelenkerkrankungen im allgemeinen sich vielmehr eine Bevorzugung des weiblichen als des männlichen Geschlechtes findet[2]) und daß insbesondere bei der von manchen Autoren mit der „Arthrop. psor."[3]) identifizierten prim. chron. progr. Polyarthritis diese Eigentümlichkeit, wie bekannt, in ganz ausgeprägtem Maße besteht, so ist das vorher für die „Arthrop. psor." gefundene Ergebnis sicherlich doch sehr bemerkenswert. Es erscheint daher zunächst durchaus berechtigt, diesen Umstand sowohl für eine Sonderstellung unserer Gelenkerkrankung wie auch besonders gegen eine Identifizierung mit der prim. chron. progr. Polyarthritis zu verwerten, und tatsächlich ist dies auch seit Bourdillon immer wieder geschehen.

Verhältnis der Affektionen zueinander.

Hier wäre zunächst das **zeitliche** Verhältnis zu betrachten. Adrian sagt darüber, daß am häufigsten (54 Fälle) die Arthropathie zu bereits jahrelang bestehender Psoriasis hinzutritt; in anderen (16) Fällen sind die Gelenkerkrankungen die Vorläufer der Psoriasis. Am seltensten (12 Fälle) tritt beides zu gleicher Zeit auf. Diese Verhältnisse haben sich bei den neueren Fällen insofern verschoben, als das Krankheitsbild eröffnet wurde durch die Psoriasis in 9, durch die Gelenkerkrankung in 11 Fällen; gleichzeitig[4]) oder nur durch eine kurze Zeitspanne getrennt war der Beginn beider Leiden in 6 Fällen, und zwar lagen bei Stoffel: 1, bei Bergmann I: 5, bei Nobl IV: 6, bei Nobl III: „wenige" Monate dazwischen, wobei bemerkenswerterweise immer die Gelenkerkrankung vorausging. Dazu käme noch unser dritter Fall, bei dem die Erkrankung der Haut 4 Monate nach der der Gelenke auftrat. Diese zuletzt angeführten Fälle gemeinsamen Beginns bekommen eine gewisse Bedeutung im Zusammenhang mit den Beobachtungen, die recht eigentlich der Grund gewesen sind, warum man sich mit dem uns hier beschäftigenden Krankheitsbilde

[1]) Lipman-Wulf, Menzen I, II, III, Wollenberg, Stoffel, Waelsch I—V, Frank, Bergmann I, II, Buschke (u. Matthissohn) I, II, Mzareulow, Pospelow, Jadassohn (1915), Nobl I—V, Ellis (u. Rolleston), Silbley, meine 3 Fälle; außerdem habe ich von neueren Beobachtungen noch die kurzen Notizen über die Fälle von Breakey (V), Panella und Whitfield benutzt.

[2]) Vgl. Havenstein, Wisbrun.

[3]) In der Literatur sind die Bezeichnungen „Arthropathia psoriatica" und „Psoriasis arthropathica" synonym.

[4]) Breakey V.



näher befaßt hat. Ich meine jene eigenartigen Fälle, bei denen sich in mehr oder minder hohem Maße ein unverkennbarer Gleichklang zwischen den beiden Krankheiten im zeitlichen Ablauf der Erscheinungen geltend macht. Das in der älteren Literatur dafür immer wieder zitierte Beispiel ist der Fall Gerhardt-Peschel, bei dem — nach Peschels Angabe — die beiden Erkrankungen 6mal gemeinsam rezidivierten. Auch unter den neueren Fällen finden wir ähnliche, wenn auch nicht so weitgehende Angaben, recht häufig (in 14 von 29 Fällen). In den meisten dieser Beobachtungen fällt das erste Auftreten der Hautaffektion mit einem Rezidiv der Gelenkerkrankung zusammen[1]), in zwei weiteren Fällen[2]) mit einer sehr sinnfälligen Verschlimmerung derselben. Aber damit nicht genug, hören wir auch von den späteren Psoriasisrezidiven oft, daß sie mit gleichzeitigen Gelenkschüben einhergehen; bei Nobl I erfolgte dies mehrere Male, bei Waelsch II: 2, bei Frank u. Buschke II: 1mal. Bei Waelsch I traten bei den Eruptionen des Hautleidens immer Gelenkschmerzen auf; bei Waelsch IV fielen sie fast stets zusammen mit Exacerbationen in kranken und Weiterschreiten auf bisher gesunde Gelenke, bei Nobl III stellte sich eine starke Ausbreitung der Psoriasis gleichzeitig mit einer solchen Verschlimmerung des Gelenkleidens ein, daß Patient zum ersten Male ans Bett gefesselt wurde. Am interessantesten aber sind die Fälle[3]), wo sich der anscheinende Zusammenhang der Affektionen nicht nur in gemeinsamen Exacerbationen, sondern auch in gemeinsamem Abklingen zu erkennen gibt, so wie dies z. B. Nobl von seinem 5. Falle schildert: „Später zeigt der Hautzustand ein auffallend schwankendes, mit den Gelenkprozessen gleichlaufendes Verhalten. Während der gesteigerten Schmerzhaftigkeit und intensiveren Schwellung der Gelenke trotzt die Flechte jeder Behandlung, um mit dem Nachlassen der Beschwerden bis auf Reste rückgängig zu werden." Als ganz hierher gehörig möchte ich auch meinen 3. Fall ansehen, wo bei näherem Zusehen sehr oft ein gemeinsames Schlimmer- und Besserwerden hervortritt. Nicht so restlos übereinstimmend, wenn auch vielleicht zur Zeit des gemeinsamen Auftretens instruktiver, war das Verhalten beider Affektionen in meinem zweiten Fall, wo unzweifelhaft zwei ganz akut auftretende gemeinsame Schübe zu verzeichnen waren, dafür aber die Psoriasis auch einmal ohne die Gelenkerkrankung rezidivierte[4]). Dagegen scheint mir das zuletzt beobachtete Schwinden der Psoriasis wieder gut mit dem stillen Verlauf übereinzustimmen, den die Gelenkerkrankung inzwischen genommen hat.

[1]) Waelsch I, Frank, Nobl I, V, Pospelow.

[2]) Nobl IV; Ellis.

[3]) Bergmann II; Nobl III, V.

[4]) Ob und was für ein Zusammenhang hier mit der gleichzeitig auftretenden Leistendrüsenschwellung bestand, bleibe dahingestellt.



Auch im entgegengesetzten Sinne wie bei den bisher besprochenen Beobachtungen wird in einigen Fällen eine anscheinende Beeinflussung beider Leiden aufeinander angegeben: eine Besserung bzw. Heilung des schon bestehenden Leidens beim Auftreten des zweiten. So berichtet Waelsch von einer mit hohem Fieber einhergehenden Polyarthritis, daß bei ihrem Auftreten eine Spontanheilung der bestehenden Psoriasis, nach ihrem Abklingen deren Wiederauftreten erfolgt wäre. Ähnlich liegt von der älteren Literatur der 6. Fall Grubes, wo während eines schweren, 14 Tage dauernden Gichtanfalles die Psoriasis nahezu verschwand. Auch unseren 1. Fall möchte ich hierher rechnen, da hier eine $^1/_4$ Jahr lang bestehende Psoriasis im Verlaufe einer sehr heftigen Exacerbation des Gelenkleidens spontan abheilte.

Wenn auch die Auffälligkeit des zeitlichen Zusammentreffens bewirkt hat, daß die meisten Autoren darauf den größten Wert gelegt haben, so erscheint mir doch auch das **örtliche** Verhalten der Erkrankungen zueinander der Untersuchung wert zu sein, trotzdem darauf nur die wenigsten Autoren[1]) geachtet haben. Gewöhnlich ist hier allerdings eine Beziehung nur im Beginn feststellbar, während sich im weiteren Verlauf die Verhältnisse verwischen. So berichtet Nobl von seinem 3. Fall: „Die ersten Hauterscheinungen meldeten sich in Form bis hellerstückgroßer, schuppenbedeckter Flecke zerstreut am Stamm und über den erkrankten Gelenken.“ Auch Silbley gibt an, daß bei ihm die Plaques besonders in der Nähe von Druckpunkten der Gelenke gesessen hätten; nebenbei berichtet er, daß auch Crocker dies schon beobachtet habe. Besonders interessant ist unter diesem Gesichtspunkte die Angabe, die Waelsch unter dem 10. III. 1898 von seinem 4. Fall macht: „Anfallsweise auftretende, ungemein heftige Schmerzen an den Kniegelenken und Zehen; an den Füßen und über den Streckseiten der Kniee sind eine Unzahl von frischen, braunroten Knötchen und kleine pustelähnliche Efflorescenzen aufgetreten.“ Wir haben es hier also gleichzeitig mit einem örtlichen und einem zeitlichen Zusammentreffen beider Leiden zu tun. Ebenso liegen die Verhältnisse bei Waelsch II: „Seit 8 Tagen besteht starke Anschwellung in den Interphalangealgelenken beider Hände und auch der Hautausschlag an der Haut der betroffenen Gelenke.“ Vielleicht gehört auch die Beobachtung bei unserm 3. Fall hierher (31. VIII. 1918): „Hände beiderseits ziemlich ödematös. In den Handtellern Blasenbildung, Beugen der Finger nicht möglich.“ Doch wird es sich hier nicht ganz sicher entscheiden lassen, ob nicht etwa das Ödem der Hände und die Beugungsunmöglichkeit der Finger eine Folge der Hauterkrankung bzw. der Schmerzhaftigkeit ihrer Blasenbildung gewesen sind. Noch unsicherer in ihrer Bewertung sind die Fälle Bergmann I und Frank wegen

[1]) Nur Strauß und Silbley.



der hier an den betroffenen Gelenken angewandten Verbände; eindeutiger dagegen sind die hierher gehörigen Fälle von Nagelpsoriasis: So ist doch z. B. der Bericht von Strauß zweifellos recht auffallend: „Je größer die Störungen in den Gelenken sind, um so hochgradiger sind auch die Verunstaltungen der Nägel. Am geringsten sind sie am Nagel des rechten Daumens ausgeprägt, und gerade in dessen Gelenken sind auch die geringsten Störungen nachzuweisen.“ Ganz das gleiche war auch bei unserem 2. Fall zu konstatieren und etwas Ähnliches bei Groß im Verhältnis der rechten zur linken Hand, während im Falle Pospelows die Nägel der großen Zehen, deren Gelenke allein erkrankt waren, sich am stärksten betroffen zeigten. Am klarsten aber scheinen mir die Verhältnisse dort zu liegen, wo nach beiden Richtungen hin entweder bloß die Finger oder bloß die Zehen erkrankt sind[1]). Hier habe ich bezeichnenderweise keinen Fall finden können, wo z. B. die Nägel an den Fingern und die Gelenke an den Zehen erkrankt gewesen wären oder umgekehrt.

Die Art der Psoriasis.

Fassen wir jetzt als erste der beiden das Krankheitsbild zusammensetzenden Komponenten die Hautaffektion ins Auge, so muß man es als höchst auffällig bezeichnen, daß das banale Krankheitsbild der Psoriasis, wie wir es sonst in unzähligen Fällen zu sehen gewohnt sind, hier geradezu die Ausnahme bildet, während der größte Teil der Fälle ein nach der einen oder der anderen Richtung atypisches Gepräge zeigt. Da ist zunächst der **Lokalisation** als der harmlosesten Abweichung vom Gewöhnlichen zu gedenken. Häufig[2]) finden wir Handteller und Fußsohlen affiziert, Stellen, die doch sonst nur recht selten — und zwar für gewöhnlich nur in schweren Fällen[3]) — ein Befallensein mit den gewöhnlichen Psoriasisplaques darbieten. Ja ganz wie so oft bei der Psoriasis syphilitica war bei Panella diese Lokalisation sogar die einzig vorhandene. Auch in unserem 3. Fall beschränkte sich der Ausschlag wenigstens zeitweise auf die beiden Fußsohlen, während zu anderer Zeit auch die Vola manus befallen war. Andere seltene Stellen, die auch öfters befallen sind, sind die Beugeseiten der Extremitäten[4]), sowie die Genitalien, vor allem der Penis[5]). Noch viel häufiger als alle diese Lokalisationen ist aber die Beteiligung der Nägel, die bei der unkomplizierten Psoriasis in ca. 9 %[6]), hier aber in ca. 55 % mit-

[1]) Lipman-Wulf; Stoffel; Nobl III.

[2]) Waelsch III, IV; Menzen III; Mzareulow; Pospelow; Frank; Panella; mein 3. Fall.

[3]) Vgl. Lesser, Burgener.

[4]) Wollenberg; Waelsch II; Frank; Nobl III, IV.

[5]) Waelsch IV; Frank.

[6]) Vgl. Rieke; nach Jadassohn (1897) und Burgener allerdings 21%.



betroffen sind (16 mal[1]) unter den 29 neueren Fällen). Dabei handelt es sich nur selten um die Folgen einer primären Nagelpsoriasis im Sinne Schütz', d. h. um eine Tüpfelung der Nagelplatte, gewöhnlich vielmehr um eine sekundäre Nagelpsoriasis mit Trübung, Verdickung, Quer- und Längsfurchung sowie Rissigwerden der Nagelplatten, Auffaserung des freien Randes, Fehlen und partieller Abhebung der Nägel sowie Hyperkeratose des Nagelbetts. Ganz besonders beachtenswert und charakteristisch ist es aber, welche Schwere öfters die Nagelveränderungen annehmen, wobei jedoch bemerkt werden muß, daß die sekundären Nagelveränderungen an sich schon als Zeichen einer schweren Psoriasis aufzufassen sind (Schütz). Hier finden wir nun wiederholt solch phantastische Formen, wie sie Waelsch von seinem 4. Fall schildert: „Die Nägel ... waren inzwischen zu hohen, turmartigen, geschichteten, schmutziggelbbraunen, harten Massen angewachsen, die sich um die Zehenenden herum direkt fortsetzen in Hornverdickungen, die die Zehenbeeren allenthalben bedecken.“ Ähnlich spricht Pospelow von bröcklich übereinander geschichteten Hornmassen, Stoffel von krallenartigen Nägeln, Silbley von Onychogryphosis der Zehen. Von der älteren Literatur sei nur die sehr charakteristische Schilderung und Abbildung von Strauß erwähnt, wo die Nägel, die „dunkelgraue, walzen- und knollenförmige, steinharte, höckrige Hornmassen“ darstellten, sich unter dem Zuge der sich immer mehr krümmenden Finger in die Hohlhand einbohrten.

In diesen zuletzt erwähnten Nagelveränderungen prägt sich schon sehr deutlich das aus, was überhaupt am bezeichnendsten am **Charakter** unserer kombinierten Psoriasis ist, nämlich ihre ungewöhnliche Schwere. Diese ist am offensichtlichsten dort, wo sie sich in der flächenhaften Ausbreitung kundgibt und wir so das Bild der Psoriasis generalisata erhalten, bei der große Partien der Körperoberfläche in toto psoriatisch verändert sind[2]). Als charakteristisch dafür sei hier die Schilderung Nobls von seinem 2. Falle wiedergegeben: „Über Brust, Bauch und den Schenkelbeugen sind die derben Scheiben zu kopfgroßen, vielfach aneinanderschließenden Herden zusammengeflossen, welche schürzenartig den Leib umgeben.“ Eine andere Ausdrucksweise der Schwere der Psoriasis ist die häufig stark ausgesprochene Infiltration[3]), deren hochgradigster Vertreter der Fall 2 von Buschke ist, wo die Infiltration derart stark war, daß man auf den Gedanken verfiel, ihr durch Fibrolysininjektionen beizukommen. Am allerhäufigsten aber drückt sich die Intensität der Psoriasis in ihrem stark exsudativen

[1]) Lipman-Wulf; Menzen III; Stoffel; Waelsch II, IV, V; Frank; Mzareulow; Pospelow; Buschke II; Silbley; Nobl I, II, III; mein 2. und 3. Fall; dazu käme noch der Fall Whitfields.

[2]) Waelsch III; Frank; Buschke II; Nobl II.

[3]) Waelsch I, IV; Buschke II; Mzareulow.



Charakter aus, der sonst fast immer nur mikroskopisch erkennbar ist, sich aber auch hier — nach Kromayer und Haslund — mit der steigenden Intensität der Psoriasis verstärkt. Man findet bei unserem Krankheitsbild darin alle möglichen Abstufungen: Öfters äußert sich dies exsudative Element nur darin, daß die sonst bröckliche Schuppenbildung gelblich fettig oder serös durchtränkt erscheint[1]) und sich in größeren, zusammenhängenden Lamellen abheben läßt; darunter sieht man dann oft statt der bekannten trockenen, punktförmig blutenden Haftfläche eine etwas feuchte, manchmal[2]) außerdem noch punktförmig blutende Fläche. Der nächste Grad in dem exsudativen Charakter der Psoriasis ist der, daß der Schuppencharakter überhaupt verloren geht und sich statt dessen Krusten und Borken finden, bzw. wenn diese entfernt oder abgestoßen sind, daß dann der Grund nässend zutage liegt[3]). Natürlich könnte man hier sehr wohl an ein Ekzem denken[4]), wenn sich nicht immer wieder alle möglichen Übergänge zur typischen Psoriasis fänden. Oft nimmt nun aber auch die Krustenbildung eine ganz besondere Form an, es kommt nämlich zu einer konzentrischen Schichtung, deren eigenartiges Aussehen die solche Fälle[5]) beobachtenden Autoren zu den verschiedensten Vergleichen veranlaßt haben: mit Tuberkelbazillenkulturen, Favusscutula, Rupia syphilitica und Austernschalen. Daher stammt auch der Name dafür: Psoriasis rupioides oder ostreacea. Die Efflorescenzen bieten dabei, wie Waelsch gezeigt hat, in der Tiefe das gewöhnliche Bild der Psoriasis, die oberflächlichen Schichten aber zeigen eine eigenartige bandartige Streifung, die dadurch zustande kommt, daß dunklere, kernreiche Schichten von Leukocyten mit helleren, parakeratotischen Streifen abwechseln. Gegen das Zentrum zu konnte Waelsch die Entstehung dieser eigenartigen Bildungen verfolgen, indem er hier unter der tiefsten parakeratotischen Schicht bereits wieder die dichte Ansammlung bandartiger Leukocytenmassen beobachten konnte, unter denen aber auch schon wieder das Epithel zu verhornen begann. „Augenscheinlich", sagt dazu Waelsch, „spielt sich der Entzündungsprozeß schubweise ab, indem auf ein Stadium heftiger Entzündung immer wieder neuerliche Parakeratose unter Nachlassen der Entzündungserscheinungen einsetzt. Bevor es aber zu einer vollkommenen Elimination der Exsudatmassen durch die Parakeratose gekommen ist, setzt ein Nachschub akuter Entzündung

[1]) Nach Haslund sonst „ganz gewiß sehr selten".

[2]) Nobl V.

[3]) Waelsch I, II, III; Frank; Bergmann II; Nobl I, IV.

[4]) Unna (1906) sah tatsächlich in dem Vorkommen solcher Psoriasisformen einen Beweis für die Zusammengehörigkeit von Psoriasis und Ekzem; vgl. dagegen Jadassohn (1915).

[5]) Waelsch IV; Pospelow, von älteren Autoren: Deutsch, Gross, Hallopeau und Lemierre (vgl. Waelsch).



ein, der das Spiel von neuem beginnen läßt." Dabei liegt nach Jadassohn der klinischen Eigenart dieser rupioiden Formen zweierlei zugrunde: „Einmal eine Steigerung der Exsudation, die ja der Psoriasis — trotz der Trockenheit ihrer Schuppen — mikroskopisch meist eigen ist, zu wirklichen eitrigen Ansammlungen, welche die ebenfalls im Übermaße gebildeten parakeratotischen Hornmassen fest zusammenhalten, und dann eine besonders stark ausgesprochene Periodizität, . . . d. h. der Wechsel zwischen starkem Aufflammen des Prozesses und relativer Ruhe. Ohne dieses ruckweise Exacerbieren müßten die Krusten gleichmäßig sich entwickeln, d. h. Kegel mit glatter Oberfläche statt mit stufenartig abgesetzten Wänden bilden." Interessant ist nun, daß Waelsch als Anfangsstadium dieser austerschalenartigen Gebilde Efflorescenzen fand, die ganz den Eindruck von Pusteln machten, trotzdem aber beim Einstechen keinen Eiter entleerten. Dies kam dadurch zustande, daß die oberste Hornschicht nicht wie sonst bei Pusteln durch ein zellreiches Exsudat abgehoben, sondern sie, selbst stark vermehrt, mit dem Exsudat vermischt war. Von diesen Gebilden ließen die älteren bereits in der Mitte Dellen- und den Beginn von Krustenbildung erkennen, woraus sich dann unter Eintrocknung der ursprünglichen Efflorescenz die oben geschilderten austerschalenartigen Bildungen entwickelten. Diesen ursprünglichen Efflorescenzen recht nahestehend sind nun Gebilde, die sich ebenfalls im 4. Falle von Waelsch, aber auch im Falle von Hallopeau und Lemierre fanden, nämlich Bläschen, die keine Flüssigkeit, sondern eine aus mehr oder weniger degenerierten Epithelien bestehende weißliche Masse enthielten. Diesen Efflorescenzen standen wiederum sehr nahe die Bläschen in dem Falle I von Bergmann, aus denen sich „eine gelblich käsige Masse" entleerte. Bei diesem Falle handelte es sich aber schon nicht mehr um eine Psoriasis ostreacea, sondern um eine einfache krustöse, mit solchen Bläschen durchsetzte Psoriasis. Wir haben also hier offenbar, da es sich bei Bergmann I schon um ein der pustulösen Psoriasis zum mindesten sehr nahestehendes Krankheitsbild handelt, eine Kette von Übergangsformen vor uns, die allmählich von den „pusteähnlichen", das Anfangsstadium der Psoriasis ostreacea darstellenden Efflorescenzen von Waelsch zu der eigentlichen Psoriasis pustulosa hinüber führen. Von dieser Psoriasisart, die eine weitere der eigentümlichen und sonst extrem seltenen Formen darstellt, die bei der mit Gelenkerkrankung kombinierten Psoriasis gehäuft vorkommen, müssen wir zwei Formen unterscheiden: eine chronische, wie wir sie bei Du Castel und im Falle 1 und 2 von Waelsch, vielleicht auch bei Bergmann I finden, wo sich zu andern mehr oder weniger typischen Psoriasisefflorescenzen ohne sonstigen Besonderheiten Pusteln hinzugesellen; dieser steht die außerordentlich seltene akute Form



gegenüber, die Jadassohn mit folgenden Worten auf Grund der bis dahin beschriebenen 6 Fälle charakterisiert hat:

„Mit oder ohne schon vorher bestehende Ps. Beginn mit hohem Fieber, Rötung, Spannung, Schmerzhaftigkeit der Haut über größere oder kleinere Strecken, sehr plötzlicher Ausbruch von zahlreichen kleinsten, oberflächlichen Pusteln ... Eintrocknen der Pusteln zu einer dünneren oder dickeren Kruste und periphere Aussprengung neuer Pusteln mit roten Höfen und dadurch Bildung größerer Plaques, daneben Erytheme, disseminierte Pusteln, unbedeutenden Drüsenschwellungen, schwere Störungen des Allgemeinbefindens mit Benommenheit, Delirien, Schmerzen in der Haut, re- bis intermittierendes Fieber, in zwei Fällen Exitus ... in anderen Heilung, resp. Übergang in gewöhnliche Psoriasis und evtl. mit und ohne Gelegenheitsursache ... Rezidive."

Einen solchen Fall in Kombination mit chronischer Arthritis sah Jadassohn bei einer älteren Frau, bei der „in mehreren Attacken unter langdauernden Temperatursteigerungen bald mehr vesikulöse, bald mehr pustulöse Efflorescenzen neben gewöhnlicher Psoriasis bestanden". Hier wäre, wie ich dargelegt habe, unser sehr ähnlicher 3. Fall anzureihen, der noch durch seinen Übergang in ein dem Pemphigus foliaceus gleichendes Bild bemerkenswert ist. Anzuschließen wäre auch hier noch wegen seines ähnlich akuten Verlaufs der 2. Fall von Buschke und Matthissohn, wo 3mal, jedesmal im Anschluß an eine Fibrolysininjektion, sich aus einer einigermaßen typischen, nur stark infiltrierten Psoriasis das Bild einer ganz akuten Dermatitis exfoliativa generalisata entwickelte, wobei unter starkem Temperaturanstieg und universeller Rötung der Haut „sich am ganzen Körper groblamellöse Platten und aufgerollte Fetzen ablösten". — Zum Schluß wäre noch auf ein weiteres Charakteristikum unserer kombinierten Psoriasis in vielen Fällen hinzuweisen, nämlich auf ihre außerordentlich schwere bzw. völlig fehlende therapeutische Beeinflußbarkeit[1]). Dabei zeigt sich hier öfters die Beziehung zur Gelenkerkrankung in einem Verhalten, wie es am charakteristischsten Nobl in dem bereits angeführten Zitat von seinem 5. Fall schildert: „Während der gesteigerten Schmerzhaftigkeit und intensiveren Schwellung der Gelenke trotzt die Flechte jeder Behandlung, um mit dem Nachlassen der Beschwerden bis auf Reste rückgängig zu werden." Ein gleiches refraktäres Verhalten gegenüber der Therapie fanden wir auch lange Zeit bei unserem 2. und 3. Fall.

Die Art der Gelenkaffektion.

Während sich bei der Psoriasis in unserem Krankheitsbild insofern ein einheitlicher Zug wahrnehmen ließ, als sich unter den verschiedensten Ausdrucksformen immer wieder eine ungewöhnliche Schwere der Hauterkrankungen zeigte, so läßt sich das gleiche von der Gelenkaffektion ganz und gar nicht behaupten. Hier herrscht vielmehr die größtmögliche

[1]) Strauß; Waelsch II, IV; Buschke I, II; Nobl I, II, V.



Buntheit der Krankheitsbilder, der ich dadurch gerecht zu werden versuchen will, daß ich aus einer Anzahl der neueren Beobachtungen das Wichtigste von dem zusammenstelle, was auf das Gelenkleiden Bezug hat. Dabei soll als Richtschnur für die auszuwählenden Fälle eine für unser Krankheitsbild charakteristische Psoriasis gelten, da es ja sehr wohl möglich ist — und die allermeisten Autoren nehmen das an — daß außer der echten „Arthropathia psoriatica", deren Existenz vorausgesetzt, noch eine zufällige Kombination von Psoriasis und Gelenkerkrankung wie bei irgend zwei anderen Krankheiten vorkommt.

1. Nobl III: Beginn im 22. Lebensjahr mit einer nicht schmerzhaften, im Beruf nicht störenden Schwellung des r. Knies. Dann wurden allmählich nacheinander befallen: die r. Finger-, das l. Knie-, die l. Finger-, das r. Hüft-, die Hals- und Brustwirbelgelenke. Im allgemeinen bestanden keine Schmerzen in den befallenen Gelenken, sondern nur Schwellung und Bewegungsbeschränkung; nur einmal traten heftige Schmerzen in beiden Kniegelenken auf, jedoch ohne Temperatursteigerung. Röntgenologisch fand sich Knochenatrophie, fleckige Spongiosaaufhellung, Verkürzung der Endphalangen, Verschmälerung der Gelenkspalten und Randexostosen.

Nach dem ganzen Verlauf haben wir hier das klassische Bild einer primären chronischen progressiven Polyarthritis vor uns.

2. Frank: Beginn im 5. Jahr mit Schwellung und Kontrakturausbildung im l. Knie; nach 1 Jahr wurden beide Fuß- und Handgelenke, etwas später dann auch die Fingergelenke beider Hände, das r. Knie- und beide Ellbogengelenke ergriffen; dabei scheint keines der Gelenke plötzlich befallen worden zu sein. Nachdem sich unter zweimonatiger Behandlung in der Klinik der Zustand der Gelenke kaum verändert hatte, konnte nach weiteren 2 Monaten ein „Rückgang der Kontrakturen und Gelenkschwellungen" konstatiert werden. Aber schon nach 1 Monat stellte sich das Leiden in gleicher Schwere und in den gleichen Gelenken (bis auf die Ellbogengelenke) wiederum ein, um nach zweimonatiger Behandlung einer erneuten, aber nicht so weitgehenden Besserung Platz zu machen. Temperatursteigerung und Rötung der befallenen Gelenke waren nie zu beobachten. Höheres Fieber fehlte ebenfalls, doch fanden sich tageweise subfebrile Temperaturen, die jedoch kaum je über 38° hinausgingen.

Trotz dieser vereinzelten, überdies bei dem jugendlichen Alter des Patienten nicht sehr hoch zu bewertenden Temperatursteigerungen müßte man nach dem allmählichen, progressiven, die einmal befallenen Gelenke nicht mehr freigebenden Verlauf durchaus auch hier an eine prim. chron. progr. Polyarthritis denken.

3. Waelsch II: In der Vorgeschichte mehrfache Gonorrhöe, große Strapazen auf Reisen während des französischen Krieges. Beginn im 28. Lebensjahr mit einer sechswöchigen rheumatischen Affektion besonders der beiden Kniegelenke, von der „Hölzernheit" und leichte Schmerzen zurückblieben; nach 2 Jahren neuerliche, gleich lange Attacke in den Kniegelenken, nach deren Abklingen der Pat. bis auf ziehende Schmerzen in den Kniegelenken ungestört seinem Beruf nachgehen konnte. Nach 7 Jahren bekam er plötzlich und unter Fieber heftige Schmerzen besonders im Nacken, beiden Knie- und einzelnen Interphalangealgelenken, wobei starke Schwellung und Rötung bestand. Seitdem entwickelten sich unter mehrfachen Attacken, die den Pat. immer wieder zum Aufsuchen eines Bades zwangen, Deformitäten an Zehen- und Fingergelenken; später wurden auch



Attacken in den Schultergelenken beobachtet. Bei der ersten Aufnahme „besserte sich unter Salicylsäure innerlich und unter Bädern und Einpackungen mit Salicylpflastern der Zustand des Pat. verhältnismäßig rasch", bei der 2. Aufnahme hatte die Therapie keinen Erfolg.

Hier scheint mir im Gegensatz zu den Ausführungen von Waelsch das Bild eines recht typischen sekundären chronischen Gelenkrheumatismus vorzuliegen.

4. Nobl V: Bei dem im 25. Lebensjahre beginnenden Leiden des Pat. sind 4, jedesmal viele Monate bis 3 Jahre anhaltende, schwerere Krankheitsperioden zu unterscheiden. Das 1. Mal wurden, langsam einsetzend, besonders Knie-, Hand- und Fußgelenke befallen, das 2. Mal die Halswirbelsäule, die Hand und die Zehengelenke, das 3. Mal Knie- und Fußgelenke, das 4. Mal die Halswirbelsäule, die Fingerend- und Schultergelenke; bei diesem letzten Male wurden die Kniegelenke zwar schmerzhaft, aber völlig frei beweglich gefunden. Zwischen diesen Krankheitsperioden lagen stets ca. 3 Jahre weitgehendster Besserung, während derer Pat. teilweise beschwerdefrei, teilweise mit verdickten Gelenken seinem Beruf nachgehen konnte. Temperatursteigerungen sind nicht vermerkt, für die 3. Krankheitsperiode verneint. Seit 4 Jahren fand sich über der Mitralklappe ein systolisches Geräusch.

Die außerordentlich langen Stillstände und weitgehenden Besserungen in dem Prozeß, der Wechsel in den befallenen Gelenken sowie schließlich die Beteiligung des Herzens würden trotz des allmählichen Beginns und des nicht konstatierten Fiebers dieses Krankheitsbild der Klasse des sog. sekundären chronischen Gelenkrheumatismus zuweisen.

5. Bergmann II: Mutter angeblich gichtleidend. Seit dem 34. Lebensjahr „leidet Pat. an Gelenkrheumatismus". Im Beginn der Beobachtungszeit — nach 2 Jahren — waren das r. Fuß- und Ellbogen- sowie das l. Großzehen- und Handgelenk mit Schwellung und außerordentlicher Schmerzhaftigkeit erkrankt. Während des $^3/_4$ jährigen Krankenlagers wurden nacheinander „in akuten Schüben" auch das r. Kiefer-, das l. Fuß-, das r. Sternoclaviculargelenk sowie die Wirbelsäule befallen", dabei wurde zwar ein dauernder Wechsel in der Heftigkeit des Gelenkleidens beobachtet . . . jedoch war im ganzen ein dauerndes Fortschreiten nicht zu verkennen." Die Temperatur war meist subfebril, um 38°, überstieg aber auch öfters, besonders an den Tagen der Gelenkexacerbationen diese Grenze. Aspirin war erfolglos, der erste Ton an der Spitze unrein. Kurz nach der Aufnahme stellten sich Husten, Auswurf und starke Schweiße ein. Nach dem Tode fand sich bei der Sektion außer einer Arthritis chronica verschiedener Gelenke Miliartuberkulose beider Lungen, Pericarditis, beiderseitige serofibrinöse Pleuritis mit Verwachsungen sowie Stauungsleber.

Hier läßt wohl der Verlauf in akuten Schüben, der Fieberanstieg beim Einsetzen der Gelenkattacken, das fast völlige Freibleiben der Finger- und Zehengelenke sowie vielleicht auch die Herzbeteiligung mit großer Wahrscheinlichkeit an einen sekundären chronischen Gelenkrheumatismus denken.

6. Bergmann I: Im 17. Lebensjahr trat einen Tag lang ganz plötzlich heftiger Schmerz im l. Hüftgelenk auf, der am nächsten Tag verschwunden war, sich aber nach 2 Monaten im gleichen Gelenk wiederholte; nach einiger Zeit schwollen dann unter andauerndem Fieber sowohl das l. Hüftgelenk wie auch die übrigen Gelenke des Körpers an, was nach relativ kurzer Zeit zur Fixation der Kniegelenke führte. Am Herzen war der Spitzenstoß in der Mamillarlinie und ein systolisches Geräusch



zu konstatieren. Die Temperatur schwankte während der $^{1}/_{4}$jährigen Beobachtung zwischen 37° und 39°. Aspirin war erfolglos. Schon bei der Aufnahme war das Allgemeinbefinden recht schlecht. 1 Monat vor dem nach 1 jähriger Krankheit erfolgenden Tode traten über der Lunge vereinzelte klingende Rasselgeräusche auf. Bei der Sektion konnte weder makro- noch mikroskopisch an den Gelenken etwas von Tuberkulose gefunden werden, vielmehr wurde eine „ulcerative Arthritis nicht spezifischer Natur", dagegen eine schwere Tuberkulose fast aller übrigen Organe sowie eine Endokarditis verrucosa mitralis gefunden.

Trotz des negativen Sektionsbefundes müßte man hier — wie übrigens auch schon im vorigen Fall — wegen des torpiden Verlaufs, der Unwirksamkeit der Salicylate und des von vornherein schlechten Allgemeinbefindens an einen „Poncet" denken (vgl. Melchior); näher aber liegt es doch, dieses Krankheitsbild dem anzureihen, was Jacoud mit Rheumatisme fibreux bezeichnet und Pribram folgendermaßen charakterisiert hat:

„In manchen Fällen, und hier sind besonders Kinder zu erwähnen, hört das Fieber trotz großer Gaben von Salicylpräparaten nicht auf; unter wochenlangen, von geringen Remissionen unterbrochenen Temperatursteigerungen kommt es zur Steifigkeit und Ankylosierung zahlreicher Gelenke, der peripheren wie dem Rumpf näher gelegenen, die, wenn endlich das Fieber nach monatelanger Dauer zurückgeht, krank bleiben."

7. Buschke und Matthissohn II: In der Vorgeschichte: Lues, Potus. Seit dem 34. Lebensjahre traten — und zwar 27 Jahre lang — attackenweise schmerzhafte Anfälle in Finger- und Zehengelenken auf. Zur Zeit der Beobachtung sind Hände-, Finger- und Fußgelenke befallen; röntgenologisch sind zahlreiche Gelenke an beiden Extremitäten, besonders mehrere Inter- und Metacarpophalangealgelenke im Sinne einer chronischen Entzündung verändert, die Condylen leicht arrodiert. Die Untersuchung auf der inneren Abteilung ergibt eine harnsaure Diathese mit vermehrter endo- und exogener Harnsäureausscheidung.

Der Autor stellt die Diagnose: Gicht.

8. Waelsch IV[1]): Beginn im 43. Lebensjahr, angeblich fieberlos, in der mittleren Zehe r.; dann wurden das r. Knie- und Fußgelenk unter gleichzeitigen heftigen Kreuzschmerzen befallen. Diese Beschwerden bestanden den ganzen Winter hindurch; im Frühjahr wurden die übrigen Zehen des r. Fußes, die Finger- und später auch das l. Kniegelenk befallen. Unter Temperaturanstieg bis 39° erfolgten dann während der Beobachtungszeit öfters sehr schmerzhafte Exacerbationen in den chronisch erkrankten Gelenken und Weiterschreiten der Erkrankung auf bisher gesunde Gelenke (Wirbelsäule, Kiefer). Die gewöhnliche antirheumatische Therapie war machtlos. Bei der Röntgenaufnahme der Hände zeigten sich neben Zeichen von Knochenatrophie und Knorpelschwund als „auffälliges" Symptom eigentümlich helle Lücken im Knochenschatten, die von einer Schicht „intakten" Knochens umgeben waren. Diese Knochenherde fanden sich besonders in den distalen Metacarpusepiphysen, waren gewöhnlich stecknadelkopfgroß, aber auch größer, fanden sich vereinzelt und zu mehreren beieinander; einmal waren auch die gewöhnlich scharf begrenzten Herde zu einem größeren, etwas unscharf begrenzten zusammengeflossen. Das „auffälligste" Symptom des Röntgenbefundes aber

[1]) Dieser unzweifelhaft nach jeder Richtung hierher gehörige Fall von Psoriasis rupioides war Anlaß und teilweise Grundlage für weitgehende, infolge der falschen Diagnose, glaube ich, z. T. irrige Schlußfolgerungen (Waelsch, Jadassohn).

waren die sehr deutlich ausgesprochenen, teilweise sogar „sehr breiten" Epiphysenfugen an „sämtlichen proximalen Gelenkenden der Grund- und Mittelphalangen" sowie „an den distalen Enden der Vorderarmknochen links". Bei der nach dem Tode erfolgenden Sektion fehlte am l. Kniegelenk der Knorpelüberzug des Condylus internus, außerdem fand sich eine „Endocarditis praecipue ad valvulam aortae cum dilatatione cordis totius".

Nach dem röntgenologischen Befunde muß man wohl hier unbedingt an eine Gicht denken, von deren Aussehen im Röntgenbilde z. B. Brugsch (1915) angibt, „daß in den befallenen Gelenken auf dem Röntgenoriginal (Negativ) dunkle Flecken mit einem hellen Saum sich finden, vereinzelt und oft mehrere zusammenliegend, die aussehen, als wären sie mit dem Locheisen geschlagen. Diese Flecke sind auf ehemalige Harnsäureablagerungen zurückzuführen, wobei sich im Gebiet der Harnsäureablagerung im Knochen der Kalk resorbiert hat. Der helle Ring um diese Flecke ist auf Kalkwanderung nach der Peripherie zurückzuführen. Diese Flecke sind außerordentlich charakteristisch." Anderwärts bezeichnet Brugsch dieses Symptom als pathognomonisch für die Gicht, ebenso Jacobsohn; damit würde schon dies zur Diagnose genügen. Jüngst ist aber obendrein auch noch das andere „auffälligste" Symptom des Waelschschen Röntgenbefundes von Munck als charakteristisch für Gicht angegeben worden: „Es tritt hier eine dunkler gefärbte Schicht von Zellen ... auf, welche der ... im jugendlichen Alter vorhandenen ‚Wucherungszone' durchaus ähnlich ist." Der Knorpel wird nämlich „durch den Reiz der harnsauren Diathese gewissermaßen wieder in ein jugendliches Stadium zurückversetzt". Nimmt man dazu noch den Verlauf der Erkrankung mit dem Beginn in einer Zehe und den häufigen fieberhaften Attacken, sowie die Art der Herzaffektion, so kann, glaube ich, trotz Waelschs gegenteiliger Ansicht an der Diagnose Gicht keinerlei Zweifel mehr obwalten.

Zu diesen 8 Fällen kämen dann noch als unzweifelhafte Vertreter unseres Krankheitsbildes unser zweiter und dritter Fall[1]). Von diesen muß man, glaube ich, den ersteren trotz des vereinzelten, geringen Fiebers und des zweimal beobachteten plötzlichen Einsetzens neuer Beschwerden der Gruppe der prim. chron. progr. Polyarthritis zugesellen wegen des im weiteren doch durchaus schleichenden Verlaufs und des Beginns in den Fingergelenken. Unser 3. Fall dagegen scheint mir nach der Unwirksamkeit der Salicylpräparate, der außerordentlich langen Dauer des immer nur von kurzen Remissionen unterbrochenen Fiebers, vor allem aber wegen der frühzeitigen Versteifung zahlreicher Gelenke

[1]) Bei dem 1. Fall dürfte es sich wohl nach dem im allgemeinen durchaus schleichenden, fieberlosen Verlauf und dem peripheren Beginn um eine prim. chron. progr. Polyarthritis handeln. Hier wegen des positiven Wassermanns eine syphilitische Gelenkerkrankung anzunehmen, scheint mir — die Proteusnatur derselben (Reschke) zugegeben — bei dem Mangel jeglichen sonstigen Anhaltspunktes etwas gewagt zu sein.



der Gruppe des Rheumatisme fibreux am nächsten zu stehen, wobei vielleicht der etwas ungewöhnliche, intermittierende Charakter des Fiebers mit der begleitenden Psoriasis pustulosa in Zusammenhang gebracht werden könnte.

III. Das Wesen der Erkrankung.

Das erste Problem, zu dem wir hier Stellung nehmen müssen, ist die immer wieder erörterte Frage: „Ist das Zusammentreffen der beiden Erkrankungen mehr als ein bloßer Zufall?" Das Zusammenvorkommen an sich hat natürlich gar nichts Auffälliges. Vielmehr müssen selbstverständlich die an Psoriasis leidenden Menschen zum mindesten in einem ebenso hohen Prozentsatz von arthritischen Veränderungen befallen werden wie gesunde Menschen, falls nicht etwa der Psoriasis irgendwelche Schutzkraft gegen sie innewohnt, was doch kaum der Fall sein dürfte. Nun fehlen darüber leider jegliche exakten Mitteilungen, denn was sollen wir damit anfangen, wenn für diese Kombination von Besnier und Doyon[1]) schätzungsweise 5%, von Burgener 3,5%, von Wolff[1]) 2—5%, von Sellei 1% der Psoriasiserkrankungen angegeben werden, solange wir keine Vergleichszahlen bei hautgesunden Menschen erhalten. Ebensowenig scheint mir aus der Zahl von im ganzen bis jetzt etwa 150 Veröffentlichungen solcher Fälle irgend etwas Sicheres hervorzugehen bei der großen Häufigkeit sowohl der Psoriasis wie der Gelenkerkrankungen. Ich glaube also, jeder sichere Beweis für eine besondere Häufigkeit der Kombination fehlt bis zur Stunde trotz Adrians gegenteiliger Behauptung vollkommen. Tatsächlich stellt sich nun auch eine allerdings nur relativ kleine Zahl Autoren auf den Standpunkt, daß die beiden Erkrankungen gar nichts miteinander zu tun haben; so gibt z. B. Rosenthal an, daß ihm „keine derartige Neigung der Psoriatiker aufgefallen ist und er daher irgendeine Verbindung von Rheumatismus resp. Arthritis und Psoriasis nicht zugeben könne". Ähnlich äußern sich Sellei und Deutsch, während Lipman-Wulf und Menzen den Zusammenhang zwar für ihre Fälle ablehnen, ihn für andere aber als möglich hinstellen. Auch Riecke hat sich noch in letzter Zeit dahin geäußert, daß durch neuerliche Beobachtungen „ein innerer Zusammenhang dieser Leiden nicht wahrscheinlicher geworden wäre". Strauß äußert sich zu diesem Thema zunächst dahin, daß „man geneigt sein würde, wenn man einer Kombination dieser beiden Leiden in der Praxis begegnet, viel eher eine Zufälligkeit als einen inneren Zusammenhang derselben anzunehmen". Tatsächlich ist wohl von vornherein ein jeder geneigt, mit einer ziemlichen Dosis Skepsis dem Versuche gegenüberzutreten, zwischen zwei anscheinend so differenten Krank-

[1]) Vgl. Adrian.



heiten einen Zusammenhang zu konstruieren. „Und doch kann man sich“ — mit Strauß — „wenn man einen solchen (sc. charakteristischen) Fall beobachtet hat, unter Würdigung der über diesen Gegenstand erschienenen Literatur dem Eindruck nicht verschließen, daß ein innerer Zusammenhang dieser beiden Leiden besteht.“ Als Beweis dafür wird in der älteren Literatur immer wieder die Beobachtung angeführt, daß die Schübe dieser Krankheiten ein- oder mehrmals zusammengefallen wären. Nun kann man ja in der Bewertung solchen Zusammentreffens meiner Meinung nach gar nicht vorsichtig genug sein, zumal in vielen Krankengeschichten diese Angabe nur den Mitteilungen der Patienten entnommen ist, die ja eine Vorliebe dafür haben, überall Zusammenhänge zu konstruieren; auch könnte öfters einmal die Unvoreingenommenheit der Beobachtung von seiten des Arztes durch die vorausgegangenen Mitteilungen in der Literatur getrübt worden sein. Trotzdem ist es durchaus nicht zweifelhaft, daß die Fülle des darüber in der Literatur sich findenden Materials nicht bloß Beobachtungsfehlern und Zufälligkeiten ihren Ursprung verdankt, sondern daß in vielen, wenn auch durchaus nicht in allen Fällen ein Zusammenhang in dem Ablauf beider Erkrankungen geherrscht hat. Nichtsdestoweniger möchte ich doch auf diesen Umstand keinen solchen großen Wert legen und zwar deswegen, weil wir, wie mir scheint, auch ohne dies einen unzweifelhaften Beweis für diesen Zusammenhang haben, nämlich die Art der Psoriasis. Schon 1897 hatte es Jadassohn ausgesprochen, daß es gerade immer die schwersten Psoriasisformen wären, welche Arthropathien aufweisen; auch Nielsen hatte sich bereits vorher in dem gleichen Sinne geäußert. Diese Schwere äußert sich — wie bereits genügend dargelegt — teils in der schrankenlosen Ausbreitung und Mächtigkeit des Prozesses, teils in seinem stark exsudativen Charakter, der seine bezeichnendste Ausprägung in den beiden Formen der Psoriasis rupioides und Psoriasis pustulosa findet. Wie sollte es nun aber z. B. möglich sein, daß so extrem seltene Formen wie diese letzteren beiden gerade bei dieser doch auch selbst nur relativ spärlich sich findenden Kombination gehäuft vorkommen, wenn hier nicht eben etwas Besonderes vorliegt, nicht bloß das zufällige Nebeneinander zweier Krankheiten bei einem Menschen!

Soweit befinden wir uns, glaube ich, auf gesichertem Boden; viel schwieriger aber ist es, die Frage zu beantworten: Woher kommt dieser Zusammenhang? Die Antwort darauf fiel bei den einzelnen Autoren verschieden aus, je nach ihrer Anschauung über die Ätiologie der Psoriasis:



Die älteste Anschauung war die Bazins, daß Ps. und Gelenkerkrankung einer gemeinsamen vererbten konstitutionellen Diathese ihren Ursprung verdanken,



dem Arthritismus. Diese Meinung hat außerhalb Frankreichs wenig Anhänger gefunden, und auch bei unserem Krankheitsbild findet sich kaum je — sowie man dies nach dieser Theorie fordern müßte — in der Ascendenz ein Vorkommen beider Erkrankungen. Dagegen schien lange Zeit die Ansicht viel für sich zu haben, die in beiden Krankheiten den Ausdruck einer gemeinsamen Erkrankung des Zentralnervensystems erblickte, wobei man sich besonders auf den Umstand stützte, daß angeblich bei Psoriasis sehr häufig andere nervöse Symptome zu finden sein sollten. Auch von einem derartigen Verhalten ist bei unserem Krankheitsbild wenig nachzuweisen. Trotzdem fand diese Ansicht vor allem in Bourdillon, Kuznitzky und Adrian eifrige Vertreter, wie sie auch von fast allen älteren Beobachtern unseres Krankheitsbildes akzeptiert wurde [Polotebnoff[1]), Gerhard, Peschel, Strauß, Stoffel, Frank]. Erst in letzter Zeit machte sich ein Umschwung geltend, „von den Beziehungen der Ps. zum Nervensystem ist es stiller und stiller geworden", sagt Jadassohn, während jetzt sich die schon 1894 von Neisser vertretene parasitäre Theorie immer mehr Anhänger verschaffte. „In diesem Sinne sprechen" nach Jadassohn „die scharfe Begrenzung, die kreisrunde Form, das peripherische Wachstum mit der häufigen zentralen Abheilung und den zentralen Rezidiven, ebenso die pathologische Anatomie, welche die Epidermisläsion ganz in den Vordergrund stellt." Hierzu kommen noch für unser spezielles Gebiet „die ausgesprochenen entzündlichen, oft von Fieberattacken begleiteten Gelenkattacken" (Nobl). Im gleichen Sinne äußerten sich Waelsch und Bergmann.

Aber während so in letzter Zeit die Frage nach der Ätiologie der Psoriasis bei unserem Krankheitsbild eine ziemlich einheitliche Beantwortung erfuhr[2]), herrschen über das Wesen der dabei vorkommenden Gelenkerkrankungen noch weit auseinandergehende Ansichten. Waelsch — wie schon früher Wollenberg — identifizierten sie mit einer prim. chron. progr. Polyarthritis, die Mehrzahl der Autoren aber stellte sich auf den zuerst von Bourdillon[3]) vertretenen Standpunkt, daß hier eine Krankheit sui generis vorliege. Dabei führten diese Autoren zur Abgrenzung gegen die hauptsächlich in Betracht kommenden Krankheiten, die prim. chron. progr. Polyarthritis und den sekundären chronischen Gelenkrheumatismus besonders folgende Momente an: Gegen den sekundären chronischen Gelenkrheumatismus die Seltenheit der Herzkomplikationen und der Beeinflußbarkeit durch Salicylpräparate, gegen die prim. chron. progr. Polyarthritis die Bevorzugung des männlichen Geschlechts und die scharf ausgeprägten Krisen. Dazu ist nun zu sagen, daß, wie auch die angeführten Beispiele zeigen, die Herzkomplikationen durchaus nicht so selten sind[4]), wir vielmehr unter den 29 neueren Fällen allein 2 auf dem Seziertische sicher nachgewiesene Fälle von Herzklappenläsionen haben[5]), eine Zahl, die schon allein — ohne die von Pribram hinzugerechneten sicheren Klappen-

[1]) Vgl. Waelsch u. a.

[2]) Die Ansicht von der tuberkulösen Natur der Ps. ist von den mit unserem Krankheitsbild sich befassenden Autoren nicht vertreten worden.

[3]) Auch Unna äußerte bereits im gleichen Jahre dieselbe Ansicht.

[4]) Waelsch IV; Bergmann I, II; Nobl V; unser 3. Fall.

[5]) Bergmann II; Waelsch IV.



läsionen am Lebenden[1]) — zwischen den 4% und 18% stehen würde, die dieser bei der prim. chron. progr. Polyarthritis und dem sek. chron. Gelenkrheumatismus gefunden hat. Hinsichtlich der Salicylpräparate aber ist zu sagen, daß bei dem zum sek. chron. Gelenkrheumatismus gehörigen Rheumatisme fibreux, bei welchem übrigens nach Durons[2]) und Pribrams Ansicht das Vorkommen der Psoriasis besonders häufig sein soll, sie sich ebenfalls als unwirksam erweisen, andererseits sie dies auch bei unserem Krankheitsbild durchaus nicht immer tun, wie der angeführte Fall 2 von Waelsch und andere sicher hierher gehörige Beobachtungen (z. B. Groß und Deutsch) beweisen. Kommen wir schließlich zu den gegen die prim. chron. progr. Polyarthritis angeführten Momenten, so ist zwar zweifellos, daß dieser Erkrankung nicht in dem Grade der attackenartige Charakter innewohnt wie etwa dem akuten Gelenkrheumatismus; aber Exacerbationen und Remissionen sind, häufig in recht ausgeprägter Weise, bei ihr ganz an der Tagesordnung, wenn sie auch nicht zu ihrer Charakteristik gehören. Außerdem muß man noch bedenken, daß nur die nicht durchweg schleichend verlaufenden Fälle die Möglichkeit boten, ein Zusammenfallen von Gelenk- und Psoriasisschüben zu konstatieren und deshalb naturgemäß — bei der Auffälligkeit gerade dieses Symptoms — vorwiegend zur Veröffentlichung kamen; trotzdem sind auch durchweg schleichend verlaufende Fälle beschrieben (z. B. Strauß, Adrian, Waelsch V). Bliebe noch das Moment, das in diesem Zusammenhang neben der fehlenden Herzkomplikation immer die größte Rolle gespielt hat: die Bevorzugung des männlichen Geschlechtes. Ich finde, es könnte dies einfach an der Psoriasis liegen, die nach der Ansicht aller Autoren bei Männern viel häufiger ist wie bei Frauen. Schütz gibt das Verhältnis der beiden Geschlechter wie 2 : 1, Jalkowski auf Grund des Durchschnitts der Zahlen von 5 Autoren wie 3 : 1 an, was genau dem bei unserem Krankheitsbilde gefundenen Verhältnis entsprechen würde. Aus der mangelnden Bevorzugung des weiblichen Geschlechtes bei den hier vorhandenen relativ geringen Zahlen irgendwelche Schlüsse zu ziehen, halte ich für unstatthaft; auf keinen Fall aber läßt sich danach aus der Bevorzugung des männlichen Geschlechts eine Besonderheit der „Arthropathia psoriatoca" im Verhältnis zu den chronischen Gelenkerkrankungen im allgemeinen konstruieren. — Aber ganz abgesehen von diesen speziellen Einwänden erscheint es mir im höchsten Grade fraglich, ob wir berechtigt sind, solche differentialdiagnostischen Erwägungen hier überhaupt anzustellen. Denn bevor wir daran gehen können, auf diese Art die Selbständigkeit eines Krankheitsbildes zu erweisen, müssen wir

[1]) In unserem Falle käme dafür vor allem Nobl V in Betracht; doch fehlen nähere Angaben.

[2]) Vgl. Pribram.



doch erst einmal sicher sein (was hier doch gerade am allermeisten in Frage steht), daß es sich dabei um ein Krankheitsbild handelt, nicht um eine Anzahl gar nicht zusammengehöriger, den verschiedensten Krankheitsbildern entnommener Fälle. Denn wenn wir z. B. eine Anzahl Fälle von sek. chron. Gelenkrheumatismus und von chron. Gicht unter irgendeinem Gesichtspunkt (z. B. dem starken Hervortreten der Gelenkattacken) zu einer besonderen Krankheitsgruppe zusammenfassen und sagen wollten, sie ist darum eine einheitliche Krankheit für sich, weil sie sich nach der einen Seite durch die viel selteneren Mitralinsufficienzen, nach der anderen durch den viel selteneren Beginn in der großen Zehe abgrenzt, so wäre dies ein klar ersichtlicher Trugschluß. — Um ein — n. b. ätiologisch unbekanntes — Krankheitsbild neu aufstellen zu können, bedürften wir vielmehr in erster Linie des Nachweises einer eigenartigen Kombination positiver Symptome; das ist nun auch versucht worden. Adrian faßt das Ergebnis dieser Bemühungen in die Worte zusammen[1]: „Es gibt eine besondere, mit Psoriasis komplizierte, meist polyartikuläre Gelenkerkrankung, die ausgezeichnet ist durch einen eminent chronischen Verlauf ... und oft frühzeitig zu Mißstaltung und allmählich zu Destruktion der Gelenke führt.“ Welch glänzende Charakterisierung — fast jeder chronischen Gelenkerkrankung! Und damit hat Adrian ungewollt ganz das Richtige getroffen, denn charakteristisch ist bei dieser sog. „Arthrop. psor.“ nur das, was allen chronischen Gelenkerkrankungen gemeinsam ist. Auch aus unseren früher gegebenen Beispielen ging ja hervor, daß sich sowohl typische Bilder der prim. chron. progr. Polyarthritis wie des sek. chron. Gelenkrheumatismus wie auch schließlich der Gicht dabei finden; sicherlich liegt es aber auch nur an der geringen Zahl der herangezogenen Beobachtungen, daß nicht auch sichere Fälle anderer, seltenerer Krankheiten — wie etwa der tuberkulösen und der syphilitischen Gelenkerkrankungen[2]) — darunter nachzuweisen waren. Daß andererseits unter den von uns angegebenen Fällen eine Anzahl darunter war, deren Einordnung in die eine oder andere Krankheitsgruppe recht schwer war, kann niemanden wunder nehmen, der sieht, wie sich alle Autoren[3]), die sich mit chronischen Gelenkerkrankungen befaßt haben, einig sind über die große Zahl atypischer Bilder dabei und die Schwierigkeit ihrer Diagnosenstellung. Dabei möchte ich — bei der prinzipiellen Wichtigkeit gerade dieser Diagnose — als Beweis dafür, daß auch schon früher bei unter den charakteristischen Symptomen der Psor. arthropathica

[1]) Mit Weglassung der negativen, nur auf die Differentialdiagnose gemünzten Symptome: mangelnde Neigung zu Herzkomplikationen und seltene Beeinflußbarkeit durch Salicylpräparate.

[2]) Hinsichtlich der gonorrhoischen s. später.

[3]) Vgl. Pribram, Hoffa und Wollenberg, Brugsch.



verlaufenden Erkrankungen Gicht zweifelsfrei festgestellt worden ist[1]) die Worte eines so kompetenten Diagnostikers wie Ebsteins aus seinem Buche über Gicht anführen: „Ich habe mich je länger, je mehr davon überzeugt, daß sich ein bloß zufälliges Zusammentreffen von Psoriasis und Gicht nicht wohl rechtfertigen läßt. Besonders erschien es mir mehrfach zum mindesten sehr auffallend, daß öfter mit der Steigerung der gichtischen Beschwerden der Hautausschlag sich verschlimmerte und frische Eruptionen von Psoriasisplaques erfolgten." Aber die Gicht ist gar nicht die einzige ätiologisch wohl gekannte Gelenkerkrankung, bei der sich der Symptomkomplex der Psor. arthrop. findet; vielmehr ist schon früher zuerst von Waelsch und dann von Jadassohn mit allem Nachdruck darauf hingewiesen worden, daß sich bei der gonorrhoischen Gelenkerkrankung — als „hyperkeratotische Exantheme" beschriebene — Hautausschläge finden, die sowohl im Auftreten wie in der Erscheinungsweise bis ins einzelnste[2]) dem gleichen, was bei der sog. „Arthrop. psor." als Psorias rupioides beschrieben worden ist; und auch hierhergehörige Fälle mit andersartiger Psoriasis sind bei gonorrhoischen Gelenkerkrankungen in größerer Zahl bekannt (vgl. Jadassohn, 1915). Alle diese Fälle hat man bisher, in der Überzeugung, daß es sich bei der „Arthrop. psor." um eine einheitliche — und doch kaum gonorrhoische — Gelenkerkrankung handele, als unserem Krankheitsbild zwar sehr nahestehend, aber nicht zugehörig angesehen. Dabei ergab sich naturgemäß die Schwierigkeit, wie man sich „diese außergewöhnlich große Analogie zweier an zwei Organsystemen (Haut und Gelenke) lokalisierter Krankheiten" erklären solle. Dies veranlaßte Jadassohn zu der Annahme, daß „wie (evtl. nur latent vorhandene) Gonokokkenherde bei der einen, so andere (banale?) Infektionsherde bei der anderen Form das Terrain der Haut (toxisch?) in dem Sinne beeinflussen, daß nun der möglicherweise in der Außenwelt weit verbreitete Psoriasiskeim zum Ausbruch der Psoriasis und zwar oft einer atypischen Psoriasis führt." Die Schwierigkeiten, um derentwillen diese Hypothese aufgestellt wurde, haben sich durch das von uns bisher Festgestellte nur noch beträchtlich vermehrt. Einerseits konnten wir es wahrscheinlich machen, daß der Symptomkomplex unseres Krankheitsbildes nicht nur bei zwei, sondern bei einer ganzen Anzahl Gelenkerkrankungen auftritt, andererseits konnten wir nachweisen, daß er sich außer bei der gonorrhoischen noch bei einer zweiten ätiologisch wohlgekannten Gelenkerkrankung findet, und zwar bei einer mit nicht bakterieller Ätiologie.

[1]) Vgl. auch die Zusammenstellung von Minkowski.

[2]) Auch das von Baermann für die gonorrhoischen Fälle besonders betonte Daniederliegen des Allgemeinbefindens findet sich — was hier nachgetragen sei — in der großen Mehrzahl der Fälle von „Arthrop. psor." ebenfalls (vgl. z. B. unseren zweiten und dritten Fall).



Wir kommen daher mit der von Jadassohn aufgestellten Hypothese nicht mehr aus, müssen uns vielmehr für die Symptome der Psoriasis arthropatica — unter der ich jetzt die sog. „hyperkeratotischen Exantheme" bei gonorrhoischen Gelenkerkrankungen mitverstehe — um einen neuen Erklärungsversuch bemühen. Dieser scheint sich vielleicht am ungezwungensten dann zu ergeben, wenn man unser Krankheitsbild in Verbindung mit dem bringt, was schon lange als „traumatische Psoriasis" bekannt ist. Schon Hebra hatte an den Stellen der verschiedensten Reize (z. B. Vesicantien und Kratzen) Psoriasis auftreten sehen; dann gelang es vor allem Köbner, während einer frischen Psoriasiseruption beliebige Buchstaben und Figuren aus typischen Psoriasisplaques zu erzeugen. Neben diesen vielfach bestätigten Beobachtungen von lokaler „traumatischer Psoriasis" sind nun aber auch allgemeine Psoriasiseruptionen unter den verschiedensten Einwirkungen beobachtet worden. Hier ist in erster Linie der postvaccinellen Psoriasis zu gedenken, da nicht nur die Entstehung von Psoriasisplaques an den Stellen der Vaccination beobachtet wurde, sondern auch eine große Reihe von Autoren bei vorher gesunden Patienten an die Entstehung dieser Plaques eine allgemeine Psoriasiseruption sich anschließen sahen (z. B. Bettmann, Weinstein, Grobelny). Ferner wurde bei dem Streit, der sich um die tuberkulöse Natur der Psoriasis entwickelte, nur eine Tatsache von Menzer, Hübner und Schönfeld in gleicher Weise gefunden, nämlich die, daß sich bei Psoriatikern an die Einspritzung von Alttuberkulin — und Streptokokkenvaccin (Menzer) — nicht allzu selten das Hervorschießen von Psoriasisplaques am ganzen Körper anschließt, mit besonderer Bevorzugung der Nachbarschaft der Injektionsstelle (Schönfeld); außerdem beobachteten diese Autoren an den schon bestehenden Plaques eine Herdreaktion (bzw. Pseudoherdreaktion). Da nun sonst nichts für eine tuberkulöse Natur der Psoriasis spricht (vgl. Jadassohn), so kann auch dies nur — mit Schönfeld — im Sinne einer „traumatischen Psoriasis" (im. weitesten Sinne) aufgefaßt werden. Einen besonders eklatanten Fall beschreibt auch Warnecke, der, nachdem eine Reihe schwächerer Alttuberkulindosen gut vertragen worden waren, am Tage nach einer Tuberkulininjektion von 0,09 g eine typische Psoriasis beginnen sah, die bei einer nochmaligen Einspritzung von 0,1 g A.-T. eine ganz offensichtliche Verschlimmerung und das Auftreten neuer Plaques erkennen ließ. Auch nach 2 Bauchoperationen (Tamm) und 14 Tage nach einer Tätowierung (Bettmann) wurden Psoriasiseruptionen beobachtet, jedesmal mit Beginn an den traumatisch geschädigten Stellen; ferner sah Ditlevsen eine solche Eruption, und zwar eine therapeutisch auffallend schwer beeinflußbare, nach Applikation eines „Strengtheningpflasters". Auch der Fall II von Buschke

und Matthissohn gehört wieder hierher, wo bei einem Patienten 3mal, jedesmal nach einer Fibrolysininjektion, die Psoriasis in das Bild einer Dermatitis exfoliativa generalisata überging. Entsprechend diesen Erfahrungen bei Psoriasis wurden aber auch nach der Einspritzung von Salvarsan Urtikaria- und Ekzem- — wie auch schon früher Psoriasis- — Eruptionen beobachtet, und zwar von Hesse (bzw. Matzenauer), was diese Autoren veranlaßte, auch die Jarisch-Herxheimersche Reaktion und vor allem ihre „exzessiv gesteigerte" Form — mit der Quaddelbildung der Erstlingsexantheme, den „abnormen Rezidivformen" und der therapeutischen Unbeeinflußbarkeit beider — auf eine direkte, gefäßschädigende Wirkung des Salvarsans zurückzuführen. Auf eine breite Basis wurden aber alle diese Beobachtungen erst durch eine ganz kürzlich herausgekommene Arbeit von Schmidt gestellt. Dieser sah nämlich die bekannten Tuberkulinreaktionen — Allgemein-, Lokal- (= Stich-) wie vor allem Herdreaktionen — ebenso wie bei Tuberkulin- auch bei Milchinjektionen auftreten. Er konnte weiterhin zeigen, daß derartige Reaktionen weder nur bei tuberkulösen Herden noch etwa bloß bei Proteinkörper-Zufuhr sich einstellen, daß vielmehr „jeder Reiz, der genügend in- und extensiv den Organismus in Mitleidenschaft zieht, besonders auch in seinem zirkulatorischen und neurogenen Betrieb, Herdreaktionen auslösen kann".

Die Schwierigkeiten im Verständnis unseres Krankheitsbildes lösen sich nun meiner Ansicht nach am einfachsten so, daß man es in diesen Zusammenhang besonders unter die Erfahrungen mit Tuberkulininjektionen bei Psoriasis einordnet, es also als einen **Spezialfall „traumatischer Psoriasis"** auffaßt, wobei man vielleicht im wesentlichen die allgemeinen, mit Gelenkattacken gleichzeitigen Psoriasisschübe als Allgemeinreaktion, die Lieblingslokalisation in der Nähe der befallenen Gelenke [und am Penis bei Entzündung der Harnröhre[1]) ?] als Lokalreaktion[2]) sowie den eigenartigen Charakter der einzelnen Psoriasisplaques als Herdreaktion auf den durch eine Gelenkerkrankung hervorgerufenen Reiz[3]) auffassen könnte[4]). Zu stützen scheint diese ganze Auffassung unseres Krankheitsbildes der Umstand, daß bei den gemeinsamen Schüben unseres 3. Falls (28. IX. und 11. X. 1918, 20. XII. 1918 und 10. I. 1919, 31. V. bzw. 17. VI. und 20. VI. 1919)

[1]) Vgl. Sobotka.

[2]) Inwieweit noch anderweitige Momente (z. B. große Ausbreitung der Psoriasis, äußere Schädlichkeiten, Korrelation korrespondierender Stellen) bei den Atypien der Lokalisation eine Rolle spielen, muß späteren Feststellungen überlassen bleiben.

[3]) Der Reiz könnte toxisch (Jadassohn), nervös (Kreibich) oder durch Stoffwechselveränderungen (Schamberg) bedingt sein.

[4]) Vgl. zu dieser Auffassung die Arbeit von Schmidt.



immer die Gelenkattacken vorausgingen; auch in der Literatur fand ich, soweit eine Zeitdifferenz vermerkt ist, immer dieselbe Angabe (Eger I, Gerhard II, Waelsch II, Nobl I); außerdem sind wir ja auch schon bei den Fällen gemeinsamen Beginns auf denselben Umstand gestoßen, und auch über die von uns hier mit dazugerechneten Fälle „hyperkeratotischer Exantheme" bei gonorrhoischen Gelenkerkrankungen wird von Baermann durchweg das gleiche berichtet.

Vielleicht könnte man jetzt auch die Schwankungen in der Intensität der Psoriasis, wie sie in den periodisch abgelagerten Schichten der Psoriasis rupioides sich dokumentieren, als Folgen der Schwankungen in der Intensität des Gelenkprozesses[1]) erklären, so daß also der Bau ihrer Schuppen — ganz im Sinne Kromayers[2]) und Haslunds — en miniature den gleichen Vorgang wiederspiegeln würde, den wir im großen in den gleichzeitigen Psoriasis- und Gelenkerkrankungsschüben sich abspielen sehen. Das würde natürlich durchaus nicht ausschließen, daß in anderen Fällen auch einmal diese konzentrische Schichtung unter anderen, aus irgendeinem Grunde periodisch wechselnden Verhältnissen bzw. Erkrankungen auftreten könnte.

Auch ein anderer Symptomkomplex, dem die Autoren bisher ziemlich ratlos gegenüberstanden, wird jetzt, glaube ich, verständlich, nämlich das Verschwinden der Psoriasis nach Auftreten der Gelenkerkrankungen. Auch dafür gibt es genügend Analoga: Erst kürzlich beschrieb Kreibich sogar einen Fall halbseitigen Verschwindens nach einem Schulterschuß. Früher aber waren schon von Rubens und von Friedjung zwei einander ganz ähnliche Fälle berichtet worden, wo beim Auftreten eines akuten Masernexanthems die lange bestehende Psoriasis plötzlich unter massenhafter Schuppung verschwand. Auch der zweite Fall von Buschke und Mathissohn gehört noch einmal hierher, da die Psoriasis hier auf die 5. Fibrolysininjektion hin — nach anfänglicher starker Verschlimmerung — abheilte. Vielleicht ist auch die Arsenwirkung bei Psoriasis mit ihrer manchmal vorausgehenden entzündlichen Reaktion (Jadassohn) hierher zu rechnen. Vor allem aber sei hier wieder auf die Beobachtung Schmidts hingewiesen, der bei seiner Proteinkörper-Therapie, aber auch anderwärts ganz gesetzmäßig einer Periode der Verschlimmerung („negative Phase") Heilung und Besserung („positive Phase") folgen sah. Ähnliches dürfte vielleicht auch bei unserem 1. Fall vorliegen.

Kehren wir nun aber zu unserem Ausgangspunkt zurück, so müssen wir leider resigniert bekennen, daß sich bei dieser Auffassung unseres

[1]) Der Verlauf der Gelenkerkrankungen war, soweit ich sehen kann, in allen diesen Fällen ein ziemlich stark wechselnder.

[2]) „In der Schichtung der Schuppen ist gewissermaßen die Geschichte der einzelnen Psoriasisefflorescenz niedergeschrieben.



Krankheitsbildes weder aus dem Auftreten, noch dem Verschwinden der Psoriasis bei Gelenkattacken irgendwelche Schlüsse auf die Ätiologie der Psoriasis im allgemeinen ziehen lassen.

Zum Schluß sei noch eine Bemerkung zur **Nomenklatur** gestattet. Bisher wurden die Namen Arthropathia psoriatica und Psoriasis arthropatica unterschiedslos gebraucht, wobei man von der Ansicht ausging, daß es sich dabei um die Kombination einer bestimmten Haut- mit einer bestimmten Gelenkerkrankung handele und es daher gleichgültig sei, ob man sage, es sei eine bestimmte — mit einer gewissen Art Hauterscheinungen einhergehende — Gelenkerkrankung (Arthropathia psoriatica) oder ein bestimmtes — mit Gelenkerkrankungen einhergehendes — Hautleiden (Psoriasis arthropatica). Da ich nun aber im Vorhergehenden nachgewiesen zu haben glaube, daß von einer besonderen Art Gelenkerkrankung — also Arthropathie — keine Rede sein kann, so können wir, glaube ich, von unserem Krankheitsbild nur noch in dem Sinne reden, daß hier eine Psoriasis vorliegt, die durch irgendeine gleichzeitig bestehende Gelenkerkrankung in ihrem Verlauf, ihrem Charakter und ihrer Lokalisation ein ganz eigenartiges Gepräge erhält; darauf paßt aber nur der Name: Psoriasis arthropathica.

Literatur.

Ein ausführliches Verzeichnis sowie eine zusammenfassende Übersicht der älteren Literatur s. bei Adrian; eine historisch geordnete Übersicht der Literatur s. u. a. bei Waelsch und Bergmann; über die gonorrhoischen „hyperkeratotischen Exantheme" s. bei Baermann, Sobotka und Jadassohn (1915).

Adrian, „Über Arthropathia psoriatica". Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chri. **11**, 237. 1903. — Baermann, „Über hyperkeratotische Exantheme bei schweren gonorrhoischen Infektionen". Diese Zeitschr. **69**, 363. 1904. — Bergmann, „Über Psoriasis und Gelenkerkrankungen". Diss. Berlin. 1913. — Bettmann, „Über Lokalisation der Psoriasis auf Impfnarben". Münch. med. Wochenschr. 1899, Nr. 15, S. 467. — Bettmann, „Auftreten einer Psoriasis vulgaris im Anschluß an eine Tätowierung". Münch. med. Wochenschr. 1901, Nr. 41, S. 1597. — Bourdillon, „Psoriasis et Arthropathies". Thèse de Paris années 1888, Nr. 328, zit. nach Waelsch und Bergmann. — Breakey, „Fälle von Psoriasis mit ungewöhnlichen Symptomen und Anamnesen". Journ. cut. dis. **28**, Nr. 5. Ref. in dieser Zeitschr. **105**, 311. 1910. — Brugsch, „Diagnose, Wesen und Behandlung der Gicht". Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 34, S. 1597. — Brugsch, „Diagnose und Therapie chronischer Gelenkerkrankungen". Therap. d. Gegenw. 1915, S. 241. — Burgener, „Beiträge zur Kenntnis der Psoriasis" Dtsch. Medizinalztg. 1903, Heft 1. 2, 3. — Buschke und Matthissohn, „Symmetrische Lipomatosis". Diese Zeitschr. **120**, 537 bzw. 568. 1914. — Deutsch, „Atypische Psoriasis". Wien. klin. Wochenschr. 1898. Nr. 6, S. 130. — Ditlevsen, „Ein Fall von Psoriasis". Hospitalstidende 1913, Nr. 2, S. 36—40, ref. in dieser Zeitschr. **115**, 1091/92. 1913. — Ebstein, „Die Natur und Behandlung der Gicht". Wiesbaden. I. F. Bergmann. 1906. — Eger, „Über das Verhältnis der Schuppenflechte zu Gelenkerkrankungen". Berl. klin. Wochenschr. 1895, Nr. 27, S. 586. — Ellis und Rolleston, „Arthritis mit Psoriasis". The Lancet 1914,



S. 1393, ref. in dieser Zeitschr. **122**, 234. 1918. — Frank, „Über universelle Psoriasis mit multipler Arthritis (psoriatica)". Diss. Erlangen. 1910. — Friedjung, „Einwirkung von Masern auf Psoriasis vulgaris". Dtsch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 8. S. 368. — Gerhardt, „Über das Verhältnis von Schuppenflechte zu Gelenkerkrankungen". Berl. klin. Wochenschr. 1894, Nr. 38, S. 861. — Grobelny, „Über Psoriasis nach Impfung". Diss. Rostock. 1904. — Grosz, „Über Beziehungen einiger Dermatosen zum Gesamtorganismus". Wien. klin. Wochenschr. 1899, Nr. 9. S. 211. — Grube, „Über Psoriasis im Zusammenhang mit Gicht und Diabetes". Berl. klin. Wochenschr. 1897, Nr. 52, S. 1134. — Haslund, „Histologie und Pathogenese der Psoriasis". Diese Zeitschr. **114**, 427 u. 745. 1913. — Havenstein, „Zur Ätiologie der chronischen Arthritiden". Diss. Bonn. 1913. — Hebra, „Berichtigung". Allg. Wien. med. Ztg. 1877, Nr. 1 u. 2. Ref. in dieser Zeitschr. 1877, S. 263, vgl. auch S. 204. — Hesse, „Die Jarisch-Herxheimersche Reaktion". Wien. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 17, S. 439. — Hoffa und Wollenberg, „Arthritis deformans und sog. chron Gelenkrheumatismus". Stuttgart, Ferdinand Enke. 1908. — Hübner, „Ist die Psoriasis ein Hautsymptom konstitutionell-bakterieller Erkrankung oder echte Hautkrankheit?" Dtsch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 11, S. 505. — Jacobsohn, „Die Arthritis urica im Röntgenbild". Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **26**, 531. 1913. Vgl. auch **20**, 757. 1909. — Jadassohn, „Über Atypien bei Psoriasis vulgaris". Berl. Klinik 1897, Heft 113. — Jadassohn, „Psoriasis und verwandte Krankheiten". Med. Klinik 1915, Nr. 39 u. 40, S. 1065 u. 1096. — Jalkowski, „Zur Pathologie der Psoriasis". Diss. Tübingen. 1896. — Köbner, „Zur Ätiologie der Psoriasis". 50. Jahresber. d. schles. Ges. f. vaterländ. Kultur pro 1872. S. 210. Vgl. auch diese Zeitschr. 1876, S. 559 u. Berl. klin. Wochenschr. 1878, Nr. 42 S. 631. — Kreibich, „Zur Pathogenese der Psoriasis". Diese Zeitschr. **124**, 665. 1917. — Kromayer, „Zur pathologischen Anatomie der Psoriasis . . .". Diese Zeitschr. **22**, 557. 1890. — Kuznitzky, „Ätiologie und Pathogenese der Psoriasis". Diese Zeitschr. **38**, 405. 1897. — Lesser, „Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten". Leipzig, F. C. Vogl. 1896/97. — Lipman-Wulf, „Zur Frage der Beziehungen zwischen Psoriasis und Gelenkaffektionen". Dermatol. Zeitschr. **10**, 567. 1903. — Melchior, „Der tuberkulöse Gelenkrheumatismus. Kritisches Sammelreferat . . .". Zentralbl. f. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **12**, 801, 861 u. 907. 1909. Vgl. auch Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **22**, 346. 1911. — Menzen, „Über Gelenkerkrankungen bei Psoriasis". Diese Zeitschr. **70**, 239. 1904. — Menzer, „Bakterienbefunde bei Psoriasis". Dtsch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 45, S. 2119. — Minkowski, „Die Gicht" aus Nothnagels „Spezielle Pathologie u. Therapie" **7**. Bd. III. Tl. Wien, Alfred Hölder. 1903. — Munk, „Zur Pathogenese und pathologischen Anatomie der Gicht". Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 34. S. 929. — Mzareulow, „Ein atypischer Fall von Psoriasis vulgaris". Russ. Monatsschr. f. Haut- u. vener. Krankh. **3**. 1914. Ref. in dieser Zeitschr. **119**, II, 167. 1915. — Neisser, „Über Psoriasis nebst Bemerkungen über die Verwendbarkeit des Chrysarobins". Zeitschr. f. ärztl. Landpraxis. 1894, Nr. 1 u. 2. — Nielsen, „Klinische und ätiologische Untersuchungen über Psoriasis". Monatshefte f. prakt. Dermatol. **15**, II, 317 u. 365. 1892. — Nobl, „Zur Kenntnis der Psoriasis arthropathica". Diese Zeitschr. **123**, 632. 1916. — Panella, „Merkwürdiger Beginn einer Psoriasis bei einer arthritischen Patientin". Giorn. ital. delle malattie venere e della pelle 1909. Ref. in dieser Zeitschr. **103**, 435. 1910. — Peschel, „Psoriasis und Gelenkrheumatismus". Diss. Berlin. 1897. — Pospelow, „Ein Fall von Psoriasis rupioides arthropathica". Russ. Zeitschr. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. 1914. Ref. in dieser Zeitschr. **119** II, 170. 1915. — Pribram, „Chronischer Gelenk-

rheumatismus und Osteoarthritis deformans" aus Nothnagels „Spezielle Pathologie und Therapie". 7. Bd. V. Tl. Wien, Alfred Hölder. 1902. — Reschke, „Zur Diagnose der Gelenksyphilis ...". Arch. f. klin. Chir. **111**, 597. 1919. — Riecke, „Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten". Jena, Gustav Fischer. 1918. — Rosenthal, „Über typische und atypische Psoriasis". Diese Zeitschr. **25**, Ergänzungsheft S. 79. 1893. — Rubens, „Ein Fall von Einwirkung von Masern auf Psoriasis vulgaris". Dtsch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 3. S. 1833. — Schamberg, Kolmer, Ringer und Raiziss, „Untersuchungen über Psoriasis". II. Abhandl. Proteinstoffwechsel bei Psoriasis". The Journ. of cutan diseas. incl. Syph. **31**, 302. Ref. in dieser Zeitschr. **119**, II, 78. 1915. — Schmidt, „Zur Frage der Herdreaktionen, ihrer Spezifität und ihrer diagnostisch-therapeutischen Bedeutung". Dtsch. Arch. f. klin. Med. **131**, 1. 1919. — Schönfeld, „Ist Psoriasis ein Symptom chronischer Infektionskrankheiten?". Dtsch. med. Wochenschr. 1913, S. 1446 u. 1944. — Schütz, „Beiträge zur Pathologie der Psoriasis". Diese Zeitschr. **24**, 739. 1892. — Sellei, „Pathologische und klinische Beiträge zur Psoriasis vulgaris". Wien. med. Wochenschr. 1899, Nr. 34. S. 1570. — Silbley, „A case of psoriasis onychogryphosis and rheumatoid arthritis". Verhandl. der Roy. Soc. of Med., Derm. Abt. Sitzung v. 19. I. 1914, ref. in dieser Zeitschr. **122**, 722. 1918. — Sobotka, „Pustulös-hyperkeratotisches Exanthem bei gonorrhoischer Allgemeinerkrankung". Dermatol. Wochenschr. **56**, 182 u. 213. 1913. — Stoffel, „Plattfuß und Arthropathia psoriatica". Münch. med. Wochenschr. 1909, S. 854. — Strauß, „Psoriasis mit Arthropathieen". Berl. klin. Wochenschr. 1898, Nr. 28, S. 617. — Tamm, „Auftreten von Psoriasis und Lichen ruber planus nach Schußverletzungen". Dermatol Wochenschr. **62**, Nr. 19, S. 441. 1916. — Unna, „Pariser Briefe" IV. Monatshefte f. prakt. Dermatol. **7**, 605. 1888. — Unna, „Neuere Erfahrungen und Anschauungen über Psoriasis". Med. Klin. 1906. Nr. 39, S. 1011. — Waelsch, „Über die Beziehungen zwischen Psoriasis und Gelenkerkrankungen". Diese Zeitschr. **104**, 195 u. 453. 1910. — Warneke, „Beiträge z. Beziehung der Psoriasis zur Tuberkulose". Dtsch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 1. S. 26. — Weinstein, „Über Psoriasis nach Impfung". Wien. med. Wochenschr. 1902, Nr. 4, S. 162. — Whitfield, Diskussionsbemerkungen in den Verhandlg. d. Roy. Soc. of Med. Derm. Abt., Sitzg. v. 19. XI. 1914, ref. in dieser Zeitschr. **122**, 722. 1918. — Wisbrun, „Die chronischen Arthritiden". Diss. Berlin. 1916. — Wollenberg, „Kasuistischer Beitrag zur sog. Arthropathia psoriatica". Berl. klin. Wochenschr. 1909. Nr. 2, S. 50.

Es bedeutet für mich zum Schluß mehr als die Erfüllung einer bloßen Höflichkeitspflicht, wenn ich Herrn Prof. Torschbach für sein reges Interesse an dieser Arbeit sowie für die Überlassung der Fälle meinen tiefsten Dank ausspreche.

Über Papillomatosis cutis.

Von
Dr. **Gustav Fantl,**
Assistent.

(Aus der deutschen Dermatologischen Klinik Prof. K. Kreibich in Prag.)

Mit 2 Textabbildungen.

Den Namen „Papillomatose“ prägte Vollmer im Jahre 1906 für seinen Fall, der indes in der Literatur bisher der einzige seines Namens blieb. Wir halten es daher für geboten, einen weiteren Fall, den zu beobachten wir Gelegenheit hatten, des genaueren mitzuteilen. Der Patient kam in den letzten zehn Jahren viermal auf unserer Klinik zur Aufnahme; wir können also aus seinen Krankengeschichten die Entwicklung seines Leidens ziemlich genau verfolgen.

Aus der Anamnese heben wir hervor: Vater mit 38 Jahren an einem Lungenleiden, das mit Wassersucht einherging, gestorben, Mutter mit 45 Jahren an Gebärmutterkrebs; sechs Geschwister gesund. Frau gesund, hat nie abortiert; 2 Kinder in den ersten Lebenswochen an einem Hautausschlag gestorben, 2 erwachsene Töchter gesund. Als Kind machte Pat. einen Skorbut durch. Mit 15 Jahren hatte er an der Wange eine Geschwulst, die der Arzt als Skrophulose bezeichnete. Mit 21 Jahren lag er mit „Aufritt“ drei Wochen in einem Militärspital. Etwas später akquirierte er einen Schanker, der geätzt wurde; später wurde er innerlich gegen Syphilis behandelt. Mit 30 Jahren erkrankte er an einer juckenden Hautkrankheit, die vorwiegend in der Genitalgegend lokalisiert war und ihn zu heftigem Kratzen und Scheuern veranlaßte. Das Jucken hielt jahrelang an, war besonders beim Gehen und Schwitzen sehr stark, und er behandelte es die ganzen Jahre hindurch mit Hirschtalg. Mit 38 Jahren machte er eine fieberhafte Erkrankung des l. Beines durch; das Bein schwoll an, war rot; er lag 9 Monate, das Bein wurde hochgelagert und mit Umschlägen und Teersalben behandelt. Nachher schälte sich die Sohlenhaut, auch fielen die Nägel von den Zehen ab. In der Folge trat Nässen und Eitern am Nagelbett aller Zehen und beider Daumen auf; Pat. wurde mit Quecksilberinjektionen und -einreibungen behandelt. Einige Monate später fing der Hodensack an zu nässen; der Arzt verordnete Umschläge, doch der Zustand wurde immer schlechter; es bildete sich in der Haut des Hodensackes eine harte Platte, die immer größer wurde. Damals suchte Pat. das erste mal unsere Klinik auf.

Im Stat. praes. der Krankengeschichte vom 14. VI. 1909 finden sich folgende Angaben: Haut am l. Bein lichenfiziert. Paronychien an beiden Daumen. Am Hodensack zahlreiche rundliche, derbe, erhabene Efflorescenzen, die breit aufsitzen und orbikulär angeordnet sind; zwischen ihnen finden sich weißliche Narben. In der Genitocruralgegend ein großer keloidartig erhabener Herd, aus dem gelber



Eiter quillt. Hoden und Nebenhoden frei. Beiderseits in inguine derbe haselnußgroße Knoten. Am Nabel eine erhabene nässende Efflorescenz.

Auf antiluetische Behandlung (Schmierkur, Jodkali, Zittmann) Besserung, Pat. wurde nach sechstägigem Aufenthalt entlassen.

2. Aufnahme 29. IX. 1910. Stat. praes.: Paronychie an Fingern I und II der r. Hand und an Zehen I und II des r. Fußes. Am Nabel sitzt eine halbpflaumengroße, tuberoserpiginöse, nässende Wucherung. Ähnliche blaurote Wucherungen über der Peniswurzel und zu beiden Seiten des Scrotums. Trübungen an der Gaumenschleimhaut. — 1. X. Salvarsan 0,5: intraglutäal. 4. X. Aus den tuberösen Wucherungen in der Perigenitalgegend entleert sich eitriges Sekret; sonst allenthalben Eintrocknen der nässenden Herde. Nach 14tägigem Aufenthalt wird Pat. entlassen.

Seither hat sich der Zustand ständig verschlimmert. Der Hodensack schwoll an, es bildete sich eine Fistel, aus der sich reichlich Eiter entleerte. Im Jahre 1913 wurde Pat. auf der chirurgischen Klinik, da er eine Radikaloperation ablehnte, mit Röntgenstrahlen behandelt, jedoch ohne Erfolg.

3. Aufnahme im Mai 1914. Die Wucherungen sind in der letzten Zeit beträchtlich angewachsen, deshalb suchte Pat. wieder unsere Klinik auf. Da eine Besserung auf konservativem Wege nicht zu erwarten war, willigte er in eine Radikaloperation ein und wurde zu dem Zwecke auf die chirurgische Klinik Prof. Schlosser transportiert. Die nachfolgenden Angaben sind der uns zur Verfügung gestellten Krankengeschichte der chirurgischen Klinik entnommen.

Stat. praes.: Pat. ist groß und kräftig gebaut, etwas fettleibig ... Vor dem r. Ohr eine ca. bohnengroße, mit Borken bedeckte, harte, bläulich verfärbte Geschwulst. Eine mit Borke bedeckte nässende Stelle hinter dem Ohr rechts; ähnliche Stellen am ganzen Körper verstreut, eine ausgedehnte am r. Oberschenkel. Ferner zeigt der ganze Körper zahlreiche Narben und frische Kratzeffekte und eine bräunliche Pigmentierung. Der Nabel ist von einer nässenden granulierenden Zone umgeben. Der Hodensack ist mächtig angeschwollen. In der r. Hälfte ist eine Fistelöffnung, aus der sich geruchloser Eiter entleert. Der Penis verschwindet fast in der Schwellung. Zu beiden Seiten der Peniswurzel erheben sich ausgedehnte, kleinhöckerige rote Tumoren, die nässend und ungemein hart sind. Stuhl und Harn können normal entleert werden. — 30. V. Der Tumor in der r. Leistenbeuge wird excidiert. Es gelingt leicht, denselben von der Unterlage abzupräparieren, wobei sich das Gewebe desselben so hart erweist, daß es vom Skalpell kaum geschnitten werden kann. Ferner wird ein Schnitt durch den Hodensack in der Längsrichtung der Fistel geführt; auch hier erweist sich das Gewebe von gleich harter Beschaffenheit. Bei der Incision entleert sich nur eine ganz geringe Menge von Eiter. Sterile Tamponade der Wundflächen, Verband. — 21. VI. Es wird in Äthernarkose der ungefähr kleinapfelgroße Tumor links oberhalb der Symphyse bogenförmig umschnitten und mit dem Unterhautzellgewebe, soweit dieses infiltriert erscheint, exstirpiert. Auch in der r. Inguinalfalte wird ein in der Längsrichtung der Falte stehender, ungefähr 5 cm langer, 2—3 cm breiter und hoher Tumor exstirpiert; desgleichen der ungefähr walnußgroße Tumor über dem Nabel. Aseptischer Verband. Wunde heilt per granulationem.

Histologischer Befund des pathol. anat. Instituts (Prof. Ghon): Die histologische Untersuchung mehrerer Stücke der übersandten tumorartigen Wucherung ergab keine Anhaltspunkte für einen malignen Tumor; auch die papillomatösen Wucherungen tragen wie die übrigen Veränderungen den Charakter eines entzündlichen Prozesses. Das Epithel erscheint stellenweise wohl etwas gewuchert, überschreitet aber nirgends die ihm gezogenen Grenzen. Das Corium hingegen ist überall mächtig verdickt, bindegewebsreich, reich an Gefäßen (Blut- und Lymphgefäßen) und



überall infiltriert von Plasmazellen, in den oberen Schichten auch von eosinophilen Zellen. Die Veränderung hat den Charakter eines elephantiastischen entzündlichen Prozesses. Parasiten waren in untersuchten Papillen nicht nachweisbar.

Bald nach der Entlassung bildeten sich an denselben Stellen neue Wucherungen, die langsam aber ständig wuchsen. Zugleich entstand ein Ausschlag am Körper, den Pat. die ganze Zeit hindurch mit Salben behandelte, der sich aber immer verschlimmerte. Gleichzeitig kam Pat. auch körperlich stark herab, z. T. wohl auch infolge der schlechten Ernährungsverhältnisse im Krieg; während er noch vor der Operation 106 kg gewogen hatte, kam er bis auf 66 kg herunter.

4. Aufnahme im Januar 1919. Pat. wurde zu uns von der chirurgischen Klinik transportiert, woselbst er wegen multipler Abscesse aufgenommen worden war. „Die ganze Brusthaut ist von schmerzhaften, blaurötlichen, atheromatösen, entzündlichen, bis walnußgroßen Knollen bedeckt, aus deren zahlreichen Fistelausführungsgängen durch leichten Druck dünnflüssiger Eiter, durch starken Druck atherombreiähnliche Massen exprimiert werden können (Krankengesch. d. chir. Klinik.) Die Abscesse wurden incidiert; von einer chirurgischen Behandlung der Tumoren wurde jedoch trotz der Bereitwilligkeit des Pat. mit Rücksicht auf die Größe des Eingriffs und auf die geringen Aussichten einer Heilung abgesehen.

Status praesens: Mittelgroßer Mann von kräftigem Knochenbau, mittlerem Ernährungszustand. Innere Organe ohne Besonderheiten. Die Haut an den von den zu schildernden Krankheitserscheinungen verschonten Stellen trocken, leicht schuppend; überall zahlreiche Kratzeffekte, Lichenifikation. Am Rücken, an beiden Armen und Oberschenkeln erweiterte Follikel, die von hornähnlichen, braunen bis schwarzen, bis über stecknadelkopfgroßen Pfröpfen verschlossen sind. Haut an beiden Unterschenkeln, besonders links bis über die Knie verdickt, schuppend, lichenifiziert. Die Haut über der Brust auffallend stark pigmentiert, grobhöckerig; breite, keloidartige, von eiternden Fistelöffnungen durchsetzte Wülste, durch tiefe, eitrig belegte Incisionswunden voneinander getrennt, beherrschen das Bild. Dazwischen und an der Grenze gegen die nicht befallenen Hautpartien Comedonne, derbe Knoten verschiedener Größe und blaurote fluktuierende, zum Teil fistelnde Abscesse. Die Nägel an beiden großen Zehen höckerig, an den anderen Zehen krallenförmig gegen die Zehenballen gekrümmt.

Vor dem l. Ohr ein ca. pflaumenkerngroßer, nach vorne steil in eine lineäre Narbe eingezogener Tumor mit zerklüfteter Oberfläche. Am Nabel ein ca. fünfkronenstückgroßer, etwa $1^1/_2$ cm hoher, nässender papillomatöser Tumor, der den Nabel vollständig verbirgt; die Basis gegen die Umgebung scharf abgesetzt, von dem wulstigen Tumorrand überdeckt. In der Scrotofemoralgegend links, dieselbe vollständig ausfüllend, ein großer hahnenkammartiger Tumor mit warziger Oberfläche, etwa 4 cm hoch; er wächst überall steil aus der normalen Umgebung hervor und geht nur an seinem oberen Ende flach auf das Scrotum über. In inguine rechts, von der Peniswurzel beginnend, die ganze Genitocruralgegend ausfüllend ein ca. 5 cm hoher Tumor von ähnlicher Beschaffenheit. Er setzt sich scharf gegen Bauch, Oberschenkel und oberen Teil des Scrotums ab. Am unteren Ende geht er in einen derben, soliden Tumor über, der durch einen tiefen, eitrig belegten Spalt (von der Incision im Jahre 1914 herrührend) vom Scrotum abgetrennt ist. An der lateralen Fläche geht der Tumor, indem er allmählich niedriger und flacher wird, in das stark pigmentierte, sonst aber normale Perineum über. Das Scrotum ist kleinkinderkopfgroß, Haut so derb und dick, daß ein Abtasten der Hoden unmöglich ist. Am unteren Pol, in der Umgebung des erwähnten Spaltes Fisteln, aus denen sich auf Druck Eiter entleert. An der Penoscrotalfalte 2 kleinere Tumoren; der eine erbsengroß, glatt, durch seine hellrote Farbe stark



von der dunkelpigmentierten Umgebung abstehend; der andere haselnußgroß, unregelmäßig höckerig.

Die Haut, aus der die großen Tumoren ganz unvermittelt steil hervorwachsen, zeigt außer dunkler Pigmentierung, Lichenifikation und Krätzeffekten keine Besonderheiten. Die Basis der Tumoren ist außerordentlich derb. Die Tumoren selbst sind von einer reichlichen schmierigen Masse belegt; nach Wegwischen derselben erscheint die Oberfläche blaßrosa, warzig. Die Wärzchen sind stecknadelkopf- bis linsengroß; jedes bildet die Kuppe einer weichen, fleischigen „Papille", die sich isoliert 2–3 cm in die Tiefe verfolgen läßt. Diese Papillen sind ebenso



Abb. 1.

wie ihre Kuppen dicht aneinandergepreßt, wodurch eine solide warzige Oberfläche vorgetäuscht wird, aber auch das Verfolgen der Gebilde in die Tiefe sehr erschwert wird; wenn man mit einem Instrument eindringt und die Papillen zur Seite schieben will, quellen sie von den anderen Seiten vor; will man sie auch da zurückhalten, kommt es zu einer kopiösen Blutung. Soweit eine Orientierung möglich war, konnten wir folgendes erheben: Die an der Oberfläche sichtbaren Wärzchen sind die kolbig aufgequollenen Enden nur der längsten Papillen; in größerer oder geringerer Tiefe unter der Oberfläche endigen zahlreiche Papillen mit einer Spitze. Es findet auch eine Verzweigung statt, doch liegt die V-förmige Teilungsstelle in beträchtlicher Tiefe, die beiden Äste (eine mehrfache Teilung konnte nicht festgestellt werden) sind annähernd gleich dick und streben nebeneinander in die Höhe. Durch den gegenseitigen Druck sind die Papillen unter



der Oberfläche stark abgeflacht, werden aber dadurch auch verlängert; wenn man eine Papille in der Tiefe abschneidet, schrumpft sie sofort fast auf die Hälfte ihrer Länge zusammen. Die größeren Wärzchen stellen nicht etwa kolbige Verdickungen dar, die durch das Wachstum bedingt wären, sondern Aufquellungen durch die Druckentlastung an der Oberfläche; eine abgeschnittene Papille zeigt daher eine durchwegs gleichmäßige Dicke in ihrer ganzen Länge. Nur einzelne Papillen zeigen eine wirkliche, derbere kolbige Verdickung, die sich durch verschieden tiefe Längsfurchung und insbesondere im mikroskopischen Bild als Ansatz zu einer Teilung erweist. An den Stellen, wo die Tumoren am höchsten sind, konnten wir die Papillen bis zu 3 cm Tiefe verfolgen. An den Stellen, wo der Tumor niedriger wird, werden auch die Wärzchen flacher, um schließlich in eine grobe Felderung der Haut überzugehen.

Die schmierige Masse, die die Tumoren bedeckt und sich reichlich auch zwischen den Papillen findet, besteht vorwiegend aus Smegma, dem Eiter beigemischt ist. Im Aufstrichpräparat finden sich neben einer reichlichen Mikroflora Epithelzellen, polynucleäre Leukocyten und zahlreiche eosinophile Zellen. Im Giemsapräparat zahllose Spirochäten, im Ziehl-Nielsen-Präparat massenhaft säurefeste, dünne lange Bacillen, stellenweise im Haufen beisammen liegend (Smegmabacillen). Im Dunkelfeld eine große Menge lebhaft sich bewegender Spirochäten: der größere Teil vom Typus der Spir. refringens; dazwischen andere, äußerst dünne und zarte, viel zarter als die Spir. pallida. Außerdem fanden sich noch vereinzelt mit Geißeln versehene Infusorien (Trichomonas hominis). Auch in dem Eiter, der aus den Fisteln an der Brust quillt, fanden wir beiderlei Arten von Spirochäten und säurefeste Bacillen in großer Menge.

Zwecks histologischer Untersuchung wurde ein ca. $2^1/_2$ cm langes, gabelig geteiltes Stück einer Papille knapp unterhalb der Teilungsstelle mit der Schere abgezwickt, in Alkohol gehärtet und in Paraffin eingebettet. Aus äußeren Gründen waren wir nicht in der Lage, einen Teil des Tumors mitsamt der Basis zu excidieren, und müssen uns daher in Bezug auf die Tumorbasis mit dem ganz kurz gefaßten Befund der pathologischen Anatomen anläßlich der Untersuchung des im Jahre 1914 excidierten Tumors begnügen. Dieser besagt, wie bereits berichtet wurde, daß das Corium überall mächtig verdickt, bindegewebs- und gefäßreich ist und von Plasmazellen, in den oberen Schichten von eosinophilen Zellen infiltriert. Die Veränderung hat den Charakter eines elephatiastischen entzündlichen Prozesses.

Über den Übergang der gesunden Haut in die erkrankte, der Basis in die Papillen, und über den Bau der tiefen Partien der Papillen können wir leider nichts aussagen, so wichtig dies für die Beurteilung des Falles wäre.

Das in vivo ca. $2^1/_2$ cm lange abgeschnittene Papillenstück schrumpfte gleich nach der Entnahme erheblich zusammen. Die aufgeklebten Schnitte zeigen folgende Form und Dimensionen: Die Hautpapille hat eine Länge von 14 mm und hat am Ende eine kolbige Verdickung. Der ziemlich glattrandige Stiel hat eine Breite von ca. 3 mm und zeigt am Übergang in die Verdickung einige tiefe schmale Einkerbungen; die Verdickung selbst hat eine Breite von ca. 5 mm. Die Zweigpapille bildet mit der Hautpapille ein V und ist ebenfalls ca 3 mm breit; die Länge beträgt 10 mm. Der Rand geht in welliger Linie in eine ca. 1 mm breite stumpfe Spitze über. Auch hier zeigt der Rand besonders gegen die Spitze zu einige tiefe schmale Einkerbungen.

Die Einkerbungen, die natürlich an Präparaten aus verschiedener Tiefe verschiedene Formen haben, sind Einsenkungen des Epithels, die nach abwärts und gegen die Mittellinie ziehen und je nach ihrer Entfernung voneinander bald breite, bald spitze Sekundärpapillen abschnüren; doch sind ihrer so wenige (in jedem Präparat 3—6), daß der Rand im allgemeinen als glatt bezeichnet werden kann. Nur an der Teilungsstelle beider Zweige ist durch beiderseits tiefreichende



Einkerbungen ein Gebilde abgeschnürt, das sich ebenfalls V-förmig teilt, und so unsere Papille in kleinem Maßstabe nachahmt, mit dem Unterschied, daß beide Zweige (der eine 2 mm, der andere 1 mm hoch) ganz spitz zulaufen.

Das Epithel ist am Stiel sehr dünn; es besteht zumeist aus einer Reihe hoher zylindrischer Basalzellen, einer bis zwei Reihen Stachelzellen und einer einreihigen Körnernschicht. Von einer Hornschicht ist nichts zu sehen. In den Einkerbungen

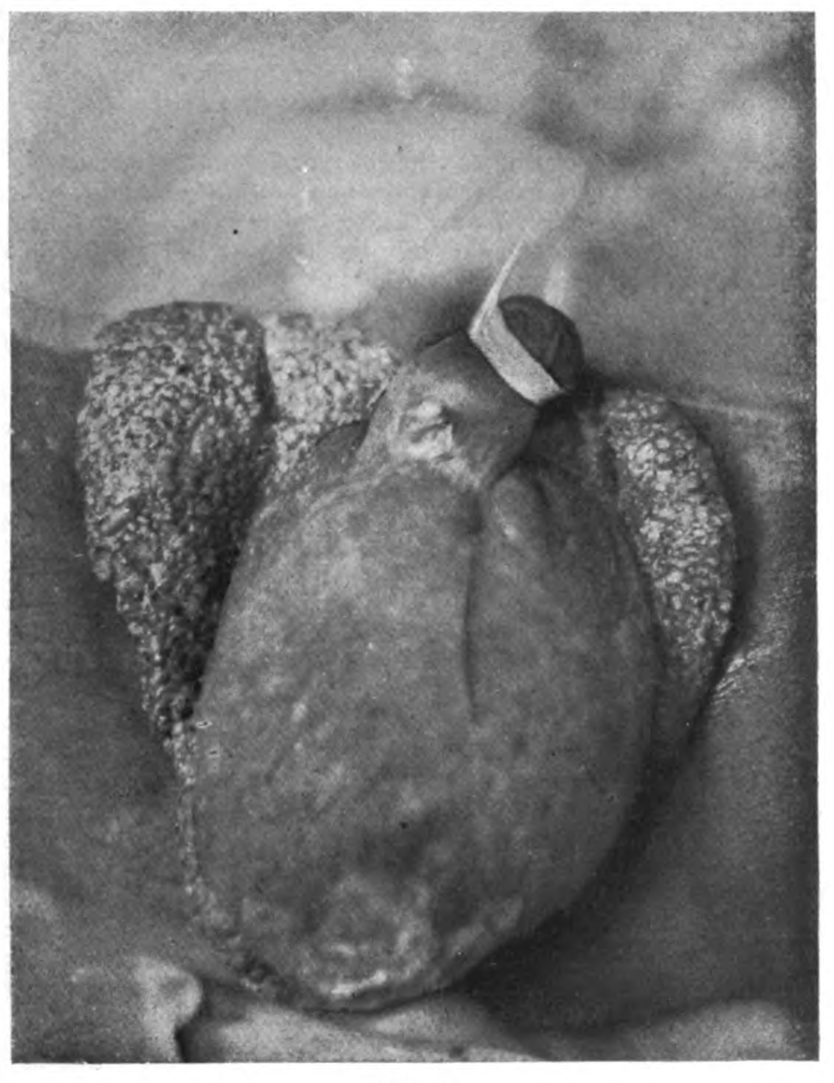


Abb. 2.

nimmt nur die Stachelzellenschicht um eine bis zwei Reihen zu. Das Epithel liegt dem bindegewebigen Anteil ganz glatt an, ohne Bildung von Zapfen. Erst da, wo der Stiel sich zur kolbigen Auftreibung zu verdicken beginnt, bildet sich, zunächst immer noch mit Unterbrechungen, ein System von Retezapfen aus: teils sind es lange, schmale, spitz zulaufende Zapfen, manchmal bogenförmig verlaufend; einzelne, nur 2—3 Zellagen breit, stoßen tief gegen die Mittellinie vor; weiter gegen die Endverdickung zu finden sich breit aufsitzende, tiefreichende Zapfen, die zum Teil verzweigt sind oder auch von runden oder ovalen Lücken durch-

brochen — Schiefschnitte sekundärer Leisten. An diesen Stellen entspricht der Bau des Epithels dem Bilde einer geringgradigen Akanthose: mäßige Verbreiterung der Stachel- und Körnerzellenschicht, stellenweise eine schmale Eleidinschicht. Das Stratum corneum ist an manchen Stellen durch einige meist kernhaltige aufgefaserte Lagen angedeutet.

In der Mitte der Hauptpapille verläuft eine ca. 0,1 mm dicke Arterie gegen die Papillenspitze zu; an der Seite mehrere Schief- und Querschnitte einer noch breiteren Vene und zahlreicher kleinerer Gefäße; alle in einem dichten, aus feinen parallel angeordneten Fasern zusammengesetzten bindegewebigen Gerüst eingebettet. Sowohl dieses als auch die Wände der Arterie enthalten mäßig viel elastische Fasern, die in welligen Linien gegen die Spitze zu ziehen. Am Übergang des Stiels in die Endverdickung nimmt das elastische Gewebe plötzlich kolossal an Mächtigkeit zu, zieht in einem fast kompakten Fasergewirr, in dem das kollagene Gewebe fast verschwindet, nach aufwärts und sendet fächerförmig Ausläufer nach der Peripherie, die teils kleinere Gefäße begleiten, teils dem Bindegewebe beigemischt sind, immer rarer und feiner werden, und sich als feinste Fasern bis in die Spitzen der Leisten verfolgen lassen.

Das kollagene Stützgewebe bildet an den Rändern des Stiels ein feinfaseriges Reticulum, welches dort, wo die Bildung der Retezapfen beginnt, in einen richtigen Papillarkörper übergeht. Gegen die Mittellinie zu wird es zunächst immer rarer und feiner, um ziemlich unvermittelt in die dicken Stränge überzugehen, die die Gefäße begleiten. Doch auch die Stränge bestehen, wie schon erwähnt wurde, aus feinsten, durch die Schrumpfung der Papille leicht gewellten Fibrillen, in die die elastischen Fasern und lange Bindegewebskerne eingeflochten sind. Im Stiel überwiegen bei weitem die kollagenen Fasern; am Anfang der Verdickung verbreitern sich die Züge fächerförmig gegen die Peripherie, verlieren an Mächtigkeit und insbesondere an Regelmäßigkeit der Anordnung, und werden stellenweise von dem Gewirr der elastischen Fasern vollständig verdeckt. Die Fasern sind hier etwas dicker, werden aber gegen die Peripherie zu wieder feiner, bilden hier durch dem Epithel parallel angeordnete Züge eine Art Papillarkörper und gehen wieder in das feine Reticulum der Leisten über.

Durch die Züge des Bindegewebes wird die Fläche des Präparates in verschiedene Bezirke abgeleitet, die von verschiedenen Zellen erfüllt sind. Im Stiel findet man unterhalb des Epithels eine schmale Zone, in der das Reticulum von einem mäßig dichten Infiltrat von Rund- und Bindegewebszellen erfüllt ist. Dann erscheinen einzelne Plasmazellen, die gegen die Mittellinie zu an Zahl und Größe zunehmen; ihr Protoplasma, das nahe der Peripherie nur schwach rosa gefärbt ist (Carbol-Methylgrün-Pyronin), färbt sich, je näher die Zelle zur Mittellinie liegt, desto intensiver rot. In den Lücken, die die Bindegewebsstränge in ihrem Verlaufe durch die Mittellinie freilassen, besteht das Infiltrat fast ausschließlich aus großen, leuchtend rot gefärbten Plasmazellen. An dem Übergang des Stiels in die Endverdickung hört das Infiltrat infolge der Wucherung des Bindegewebes und insbesondere der elastischen Fasern ziemlich unvermittelt auf; wir finden nur einzelne Bindegewebszellen. Erst zwischen den fächerförmigen Ausläufern erscheint es wieder, besteht jedoch nur noch aus Rund- und Bindegewebszellen; nur hier und da findet sich eine kleine Plasmazelle mit schwach rosa gefärbtem Protoplasma. In der papillarkörperartigen Zone und in den Leisten fehlt das Infiltrat vollständig.

Mastzellen finden sich spärlich, wahllos in allen Bezirken verstreut.

Der Gefäßreichtum ist ein recht großer; überall finden wir Längs-, Quer- und Schiefschnitte von Capillaren, doch bilden sie nirgends, insbesondere nicht in den Leisten ganze Geflechte, wie wir es häufig beim spitzen Kondylom sehen.

Mikroorganismen konnten weder mit der Ziehl-Nielsenschen Färbung, noch mit der Imprägnation nach Levaditi gefunden werden.



Die Blutuntersuchung ergab folgende Werte: Hämoglobin 75%, rote Blutkörperchen 3 800 000, weiße Blutzellen 11 000. Die letzteren verteilen sich prozentuell wie folgt:

Kleine Lymphocyten	20,0
Große Lymphocyten	2,2
Große mononucleäre Leukocyten	0,6
Übergangsformen	8,8
Eosinophile Leukocyten	11,2
Neutrophile Leukocyten	57,2

Die Wassermannsche Reaktion war negativ (einigemal wiederholt).

Der weitere Verlauf der Erkrankung gestaltete sich recht eintönig. Die Affektion an der Brust heilte unter Salben- und Puderverbänden allmählich mit Hinterlassung von Narben ab. Die Tumoren wurden einer Röntgenbehandlung zugeführt. In Abständen von 4 Wochen wurde 3 mal je 1 Erythemdose hartgefilterter Strahlen (5 mm Aluminium) appliziert. Nach der ersten Bestrahlung sistierte die Sekretion aus der Tiefe der Tumoren, die Tumoren selber wurden merklich kleiner. Ein Einfluß der weiteren Bestrahlungen konnte nicht konstatiert werden. Nach einem ca. halbjährigen Aufenthalt auf der Klinik wurde Pat. ungeheilt entlassen.

Bevor wir darangehen, eine Klassifizierung des Falles auf Grund der klinischen Beobachtung und der histologischen Untersuchung zu versuchen, sei in Kürze der vorerwähnte Fall Vollmers rekapituliert. Es handelte sich um einen 60 Jahre alten Mann, in dessen Anamnese außer einer Schädelverletzung nicht Positives erhoben werden konnte; insbesondere fehlt jeder Anhaltspunkt für die Annahme einer venerischen Infektion. 5—6 Jahre vor der Erkrankung eitrige Abscesse und rheumatische Beschwerden. Die Krankheit begann mit intensivem Jucken am Rücken — Patient stellte sich gegen die Wand und scheuerte sich. Dann entstanden an der Zunge und am Gaumen Risse; die Haut des Rückens und der Beugeseiten der Extremitäten wurde bräunlich. Naß sind die Stellen nie gewesen.

Der Status praesens war kurz folgender: Die Schleimhaut der Mundhöhle und die Conjunctiven dicht von kleinen Schleimhautwärzchen besetzt; desgleichen die Haut. Schleimhautgrenzen an Augen, Mund und Nase. Zahlreiche weiche, flache Wärzchen am Nacken, in den Achselhöhlen, an Brust und Nabel. In der Genitalgegend Tumoren, die laut Beschreibung und Abbildung ganz genau denen bei unserem Fall entsprechen, nur etwas niedriger sind. Die Haut weist zahlreiche Kratzeffekte auf. Die histologische Untersuchung des Falles konnte nicht vorgenommen werden. Die Tumoren als solche belästigten den Patienten nicht sonderlich, doch stellte sich infolge der starken Eiterabsonderung aus denselben allmählich ein Kräfteverfall ein. Therapeutisch ließ sich die Erkrankung in keiner Weise beeinflussen.

Das Jucken führt der Autor auf nervöse Basis zurück. Die Entstehung der papillomatösen Erscheinungen erklärt er durch eine kongenitale Veranlagung der Haut zur Papillenwucherung und zählt die



Wucherungen den spitzen Kondylomen zu, die er nach seiner Ansicht über ihre Entstehung als Papillome bezeichnet.

Es unterliegt keinem Zweifel, daß es sich in unserem Falle um ein dem vorstehenden ganz analoges Krankheitsbild handelt. Wohl fehlt in unserem Falle die Beteiligung der Schleimhäute, und auch die Haut des Stammes ist in geringerem Grade befallen; um so intensiver erscheint der Prozeß in der Genitalgegend ausgebildet, so daß es sich in beiden Fällen nur um quantitative Unterschiede in bezug auf die Lokalisation handelt. Die Art der Entstehung, das Krankheitsbild als solches und der Verlauf lassen einen Analogieschluß ohne weiteres zu. Es bleibt nur noch übrig, das Krankheitsbild gegen andere, klinisch ähnlich imponierende oder sonst differentialdiagnostisch in Betracht kommende abzugrenzen.

Aus der Anamnese drängt sich zunächst die Vorstellung auf, die Erkrankung müßte mit der Lues des Patienten im Zusammenhange stehen; der Beginn der Erkrankung in der Zeit, da an den affizierten Stellen nässende Papeln saßen, im Verein mit dem jetzigen Krankheitsbild verleitet zur Diagnose einer hochgradigen Lues framboesiformis. Wir glauben, diese Diagnose ohne weiteres ablehnen zu dürfen. Schon aus der Krankengeschichte des Jahres 1909 können wir entnehmen, daß sich ihr Verfasser über die Natur der Primärefflorescenzen der Krankheit, die er als „tuberoserpiginöse Wucherungen" bezeichnete, nicht ganz klar war, daß er sie aber nicht für Papeln hielt. Während die Paronychien und die „nässenden Stellen" auf eine antiluetische Kur prompt zurückgingen, reagierten die tuberoserpiginösen Wucherungen auf sie gar nicht, ja nach einer Salvarsaninjektion verschlechterte sich sogar der Zustand. Die Wassermannsche Reaktion ist einigemal in verschiedenen Zeiten angestellt worden und war stets negativ. Die Affektion zeigte im Verlaufe von Jahren keinerlei Rückbildungstendenz, wie wir sie bei allen luetischen Manifestationen beobachten können.

In zweiter Linie kommen differentialdiagnostisch in Betracht die tumorösen Formen der Hauttuberkulose, die mit Bildung papillärer Excrescenzen einhergehen und unter verschiedenen Namen in der Literatur geführt werden: Tuberculosis papillomatosa cutis (Hyde-Morrow), Fibromatosis tuberculosa cutis (Riehl-Paltauf), framboesiforme kolliquative Kontiguitätstuberkulose (Reines) u. a. In allen diesen Fällen läßt der histologische und bakteriologische Befund keinen Zweifel an der Zugehörigkeit der Erkrankung zur Tuberkulose zu, die gerade durch die Befunde in unserem Falle ausgeschlossen werden kann.

Kreibich beschrieb als Neurodermitis verrucosa ein Krankheitsbild, das mit heftigem Jucken begann, mit Lichenifikation und Pigmentverschiebung einherging und zur Bildung von hochelevierten warzigen



Tumoren in den Genitocruralfalten führte. Histologisch bestand jedoch hochgradige Akanthose über einer unspezifisch entzündlich infiltrierten Cutis, wodurch eine scharfe Abgrenzung gegen unseren Fall trotz klinischer Ähnlichkeit gegeben ist.

Gegen eine Elephantiasis mit papillären Wucherungen infolge rezidivierender Erysipele, an die wegen der Verdickung der Scrotalhaut gedacht werden muß, spricht die Multiplizität der Herde, die, weit auseinander liegend, durch normale Haut voneinander getrennt sind, und insbesondere auch das Fehlen jeglicher Voraussetzung für einen elephantiastischen Prozeß im Falle Vollmers.

Maligne Tumoren und sarkoide Hauttumoren, die unter ähnlichen Formen auftreten können, können wir ebenfalls auf Grund der histologischen Untersuchung ausschließen.

Am wichtigsten erscheint uns die differentialdiagnostische Abgrenzung gegen großgewucherte spitze Kondylome, für die unsere Tumoren gehalten werden können, und Vollmer neigte auch dieser Anschauung bezüglich seines Falles zu. Es sei deshalb, obwohl die Unterschiede in jeder Beziehung recht groß sind, der Differentialdiagnose beider Krankheitsbilder ein breiterer Raum gewidmet.

Zunächst ist es der Beginn, durch den sich beide Affektionen wesentlich unterscheiden. Das spitze Kondylom beginnt als flache Plaque, die schon frühzeitig eine fein papilläre Oberfläche erkennen läßt, oder aber, wie wir dies besonders am Rande großer Kondylome sehen, als dünnes, langgezogenes, spitz sich verzweigendes Gebilde. Als unsere Tumoren die Größe einer halben Pflaume hatten, war von einer papillären Beschaffenheit der Oberfläche nichts zu sehen.

Ein spitzes Kondylom kann maceriert sein und nässen; eine Eitersekretion aus dem Inneren der Herde, wie sie in allen Krankengeschichten unseres Falles erwähnt wird, gehört nicht in das Bild der spitzen Kondylome.

Dann ist es vor allem die grobe Architektur, die große Differenzen aufweist. Beim spitzen Kondylom geht die Verzweigung der Excrescenzen bis in seine zierlichen Zacken, die von der Abzweigungsstelle bis zur Spitze nur wenige Milimeter messen; in unserem Falle haben wir es mit langen, glatten, ziemlich dicken, nur wenig sich verzweigenden fleischigen Zotten zu tun, die parallel nebeneinander in die Höhe streben, und wo sie die Oberfläche erreichen nicht mit einer Spitze, sondern mit einer flachen, linsengroßen Verdickung endigen.

Das spitze Kondylom sitzt, so groß es auch sein mag, über einer im allgemeinen nicht sehr alterierten Haut; unsere Papillen wachsen aus einer elephantiastisch verdickten, derben Basis hervor.

Große spitze Kondylome lösen sich am Rande meist in kleine typische Einzelefflorescenzen auf, und wir finden fast immer auch in der Um-



gebung kleinste typische isoliert stehende Vegetationen. Bei unserem Fall steigt der steile Rand des Tumors ganz unvermittelt gleich in eine ansehnliche Höhe, und zeigt an jenen Stellen, wo er allmählich in die umgebende Haut übergeht, keine Auflösung in isoliert stehende Efflorescenzen, sondern die Papillen werden allmählich niedriger, um endlich in eine vergröberte Felderung der Haut überzugehen.

Wir ziehen die Tumor- und Fistelbildung in der Scrotalhaut nicht in den Kreis unserer Erörterungen, da sie möglicherweise sekundärer Natur sind und auch im Falle Vollmers fehlten.

Noch sinnfälliger ist die Differenz im histologischen Bild. Zunächst ist es das Verhältnis des bindegewebigen und epithelialen Anteils, das die beiden scharf voneinander trennt. Beim spitzen Kondylom finden wir ganz dünne, feine Papillen, die von einem um das Mehrfache ihrer Breite dickeren Mantel von Epithel allseits umschlossen sind. In unserem Falle sehen wir einen breiten bindegewebigen Stiel, der von einem äußerst verdünnten Epithel bekleidet ist, und erst gegen das Oberflächenende zu weist das Epithel in Form nicht zu starker Zapfenbildung eine geringe Akanthose auf. Wohl finden wir auch beim spitzen Kondylom Stellen, an denen das Epithel verdünnt ist oder ganz fehlt. doch die befinden sich ausschließlich an den Spitzen der Papillen. Die Seitenflächen jedoch sind auch dort, wo durch gegenseitigen Druck Abplattung und Maceration entsteht, von hohem akanthotischem Epithel bedeckt.

Der ganze histologische Aufbau des bindegewebigen Anteils der Papille, das oben beschriebene Verhalten der elastischen Fasern, das Plasmazelleninfiltrat — all das erlaubt ein scharfes Abtrennen der Wucherung von den spitzen Kondylomen.

Ein ätiologisches Moment läßt sich weder aus der Anamnese noch aus dem Verlauf feststellen; weder die in der Jugend mitgemachten Krankheiten noch die Lues können mit den Erscheinungen in ursächlichen Zusammenhang gebracht werden. Das Jucken, welches in beiden Fällen dem Auftreten der Wucherungen voranging, müssen wir als ein Symptom der Krankheit betrachten; keineswegs kommt etwa das Kratzen als auslösendes Moment für die Wucherungen in Betracht. Denn im Falle Vollmers war auch die Mundschleimhaut. die nicht gekratzt wurde, befallen, während der am meisten gescheuerte Rücken frei blieb.

Ein auslösendes, ätiologisches Moment können wir auch in der Maceration nicht sehen, da wir ja in beiden Fällen an Stellen, die keiner solchen ausgesetzt sind, das Auftreten der papillären Wucherungen beobachten konnten. Doch muß die Maceration ebenso wie in den anderen, klinisch ähnlichen Fällen, für das exzessive Wachstum der



Tumoren verantwortlich gemacht werden, die an trockenen Hautstellen nur eine geringe Wachstumstendenz zeigen.

Auffallend ist das Rezidiv in loco nach der Exstirpation der Wucherungen mitsamt der Basis. Selbst wenn wir annehmen, daß die Haut an den befallenen Stellen zur Papillenwucherung neigt, muß es überraschen, daß, nach Entfernung dieser Haut, an derselben Stelle, also in einer Narbe, die durch die Per-secundam-Heilung des großen Substanzverlustes entstanden war, die also keinen Papillarkörper besitzt, eine solche papilläre Wucherung entsteht. Dies läßt sich weder durch die Theorie von der Streckung der Papillen infolge eines Reizes von außen erklären, noch durch die Annahme vom aktiven Einwachsen der Retezapfen in den Papillarkörper mit Abschnürung von Teilen vorgebildeter Papillen.

Die Affektion an der Brust hängt mit der Papillomatose wohl nicht direkt zusammen, und läßt sich zwanglos auf folgende Weise erklären: Der Patient behandelte seine juckende Affektion an der Brust anderthalb Jahre hindurch mit Zinkpasta, obwohl die Haut dadurch immer schlechter wurde. Wir wissen, daß unser petroleumhaltiges und auch sonst verunreinigtes Kriegsvaselin als Salbengrundlage schon nach wenigen Tagen auf die Haut stark reizend wirkt; wir können uns daher vorstellen, daß durch lange fortgesetztes Einreiben einer solchen Salbe eine schwere konglobierte Acne mit Vereiterung der Follikel und Konfluenz derselben zu Abscessen entstehen kann. Eine Infektion der durchgebrochenen Abscesse mit den in den genitalen Tumoren massenhaft vorhandenen Spirochäten und Smegmabacillen ist bei dem juckenden Charakter der Erkrankung nicht verwunderlich.

Nach dem Verlauf und dem klinischen und histologischen Befund glauben wir, den beschriebenen und den Vollmerschen Fall von jenen Erkrankungen, die mit Bildung ähnlicher papillomatöser Wucherungen einhergehen, und insbesondere von Fällen exzessiver spitzer Kondylome absondern und als essentielle Papillomatosis cutis in die Reihe benigner Neubildungen mit unbekannter Ätiologie einreihen zu können.

Literatur.

Vollmer, dieses Archiv **79**. — Hyde, Intern. Dermatol. Kongreß, London 1896. — Riehl, Verhandl. d. dtsch. dermatol. Ges. 1894. — Reines, dieses Archiv **86**. — Kreibich, dieses Archiv **121**.



Abortivbehandlung und Reinfektion.

Von
Prof. **E. Finger.**

In der Frage, ob es entweder durch die Excision des syphilitischen Initialaffektes, oder durch in der zweiten Inkubation vorgenommene antiluetische sogenannte Präventivbehandlung gelinge, den Ausbruch allgemeiner Syphilis zu verhindern, also eine abortive Ausheilung derselben herbeizuführen, standen bis zum Zeitpunkt der Entdeckung der Spirochaeta pallida Meinung gegen Meinung. Konnten einmal die Anhänger nur auf sehr spärliche Erfolge hinweisen, so hatten es die Gegner leicht, diese Erfolge anzuzweifeln, indem die rein klinische Diagnose des Initialaffektes eine exakte Beweisführung nicht zuließ, Und so brachten zahlreiche Veröffentlichungen sowie die Verhandlungen des Berliner intern. Kongresses 1890 keine Klärung.

Nach Entdeckung der Spirochaeta pallida waren Thalmann und Scherber aus meiner Klinik die ersten, welche nun auf Grund exakter Diagnose des Initialaffektes mittels des Spirochätennachweises die Frage der Abortivbehandlung in größerem Maße angingen, die gleiche Methode der Zerstörung des Initialaffektes und energische chronisch-intermittierende Quecksilberbehandlung anwandten und zu dem gleichen Ergebnisse kamen, daß es in einer allerdings verhältnismäßig geringen Zahl von Fällen gelinge, durch frühzeitig einsetzende und längere Zeit fortgeführte Behandlung den Ausbruch allgemeiner Erscheinungen aufzuhalten. Dies gelang Thalmann in 8 von 24, Scherber in 6 von 25 Fällen. Interessant und beachtenswert war der Verlauf der Syphilis in jenen Fällen, in welchen die Abortion nicht gelang. In den Fällen, welche trotz der Behandlung sekundäre Erscheinungen darboten, traten diese meist wesentlich früher auf, als die Rezidiven in den Fällen, welche erst nach Auftreten der sekundären Erscheinungen zur Behandlung gelangten aufzutreten pflegen. Das Intervall schwankte zwischen 6 Wochen und drei Monaten. Diese ersten allgemeinen Symptome beschränkten sich meist auf wenige Herde, nicht selten auf einen einzigen Herd an der Tonsille, dem Rücken, der Zehe, welchen Herd Thalmann als Solitärsekundäraffekt bezeichnet, und kommt es anscheinend von diesem aus erst zu einer weiteren allgemeinen Infektion des Organismus. Scherber und E. Hoffmann bestätigen

diese Angaben. Es zeigt also die Syphilis in jenen Fällen, in denen durch eine Frühbehandlung vor Auftreten sekundärer Erscheinungen die Abortion dieser nicht gelang, einen atypischen, vom gewöhnlichen abweichenden Verlauf, eine Beobachtung, welche schon Kaposi, Neumann, Engel-Reimers u. a. machten, ohne aber, daß die weitere Angabe dieser Autoren, daß dieser regellose Verlauf auch ein schwererer sei, Bestätigung gefunden hätte. Jedenfalls erschien also diese abortive Behandlung, bestehend in Zerstörung des Initialaffektes und chronisch intermittierender energischer Quecksilberkur, empfehlenswert, und E. Hoffmann trat am Berner Kongreß der D. D. G. 1906 auch warm für dieselbe ein. Ein Bedenken mußte aber angesichts eines abortiv verlaufenden Falles stets wieder auftauchen, das Bedenken, ob wir denn das Recht haben, einen Patienten, dessen Initialaffekt zerstört, dessen Syphilis infolge einer energischen chronisch-intermittierenden Behandlung nicht zur Äußerung gekommen war, nach mehrjähriger Beobachtung für geheilt zu erklären und damit zu sagen, daß diesem Patienten keine tertiären und metaluetischen Erscheinungen mehr drohen, insbesondere dann nicht mehr drohen, wenn, wie in den Fällen von Scherber, die Wassermannreaktion dauernd negativ blieb. Und da mußte denn stets wieder auf den Standpunkt zurückgegriffen werden, daß diese Momente wohl die Ausheilung sehr wahrscheinlich machen, aber nicht erweisen, und daß es eigentlich nur ein verläßliches Anzeichen der Ausheilung gibt, das in der Reinfektion, d. h. darin besteht, daß der Patient neuerlich einen durch Spirochätennachweis einwandfrei festgestellten Initialaffekt darbietet. Nun ist aber bei den mit chronisch-intermittierender Quecksilberkur erfolgreich abortiv behandelten Patienten, soweit ich die Literatur übersehe, eine Reinfektion bisher nicht zur Beobachtung gekommen. Eine von Scherber beobachtete Reinfektion betraf einen Patienten, bei dem nur die Excision allein des durch nachträglichen Spirochätennachweis erhärteten Initialaffektes im J. 1904, ohne Behandlung, den Effekt hatte, daß sekundäre Erscheinungen ausblieben, die Wassermannreaktion stets negativ war. 13 Jahre nach der ersten Infektion zog sich Patient (1917) einen neuerlichen, reichlich Spirochäten haltenden Initialaffekt zu. Von den chronisch-intermittierend abortiv behandelten Fällen ist bisher anscheinend kein Fall von Reinfektion bekannt geworden, und ist dies auch bei der geringen Zahl von erfolgreichen Behandlungen bisher nicht wunderzunehmen.

Eine wesentliche Umgestaltung erfuhren diese Verhältnisse mit der Einführung der Salvarsane in die Luestherapie. Die dem Quecksilber weit überlegene Wirkung dieser ließ gerade für die Möglichkeit abortiver Ausheilung frischer Syphilisinfektionen günstige Aussichten eröffnen.



In der Tat hat uns auch das letzte Jahrzehnt eine reichliche Erfahrung in dieser Richtung gebracht und dargetan, daß es in einer großen Zahl von Fällen frischer Infektion durch eine energische Quecksiber-Salvarsankur gelingt, diese abortiv auszuheilen, so daß sehr rasch eine neuerliche Infektion, also Reinfektion der Patienten möglich wird; es hat sich aber auch herausgestellt, daß gleich wie früher, die Syphilis des Patienten, falls deren Abortion nicht gelang, einen atypischen Verlauf ganz im Sinne der Angaben Thalmanns nimmt. So hat Arning wohl als erster schon im April 1911 über eine größere Zahl von Fällen berichtet, in denen bei im Primärstadium der Syphilis befindlichen Patienten Ausheilung des Initialaffektes, Ausbleiben der sekundären Erscheinungen und in einem Falle eine Reinfektion zustande kam. Mitteilung über die gleichen Erfahrungen an größerem Materiale und ebenso über einen Fall von Reinfektion machte dann E. Hoffmann am 28. Mai 1913 in München anläßlich eines Fortbildungsvortrages, und seither sind von zahlreichen Autoren analoge Erfahrungen mitgeteilt worden. Weitere Beobachtungen haben gezeigt, daß bei der Frage der abortiven Ausheilung das Alter der Infektion, wie ja vorauszusetzen war, eine Rolle insofern spielt, als die Aussicht auf Ausheilung bei den frischen wassermann-negativen Initialaffekten wesentlich größer ist als bei den älteren, bereits seropositiven. Aber auch Angaben über durch Reinfektion erhärtete abortive Ausheilungen sekundärer Lues liegen vor. Ich habe nicht die Absicht, mich mit der Frage akademisch zu befassen, möchte vielmehr einige bemerkenswerte kasuistische Mitteilungen aus dem reichen Material meiner Klinik machen und daran einige Bemerkungen anknüpfen.

I. Die Tatsache, daß es gelingt, einen frischen Initialaffekt mit einer einzigen energischen Kur mit Quecksilber und Salvarsan auszuheilen, und als Beweis dieser Ausheilung das Ausbleiben sekundärer Erscheinungen und stets negative Seroreaktion, ist heute wohl ziemlich allgemein anerkannt. Als einzig zwingender Beweis dieser Ausheilung ist die Reinfektion anzusehen. Aus dem nicht geringen diesbezüglichen Material meiner Klinik seien die folgenden Fälle angeführt:

1. E. G., 35 Jahre, verheiratet, Goldarbeiter, aufgenommen am 20. VI. 1919, zeigt am Penisschaft eine zwanzighellerstückgroße typische Sklerose, bedeutende multiple Skleradenitis in beiden Leisten. Seroreaktion positiv, ebenso der Spirochätenbefund. Am 25. Juni wird die Sklerose excidiert; Pat. erhält vom 26. VI. bis 24. VIII. 14 Injektionen von $^1/_2$ ccm 10 proz. Hydrargyrum salicylicum-Emulsion, 6 Injektionen von Neosalvarsan 0,45. 5 intravenöse Arthigoninjektionen von 0,2—1,0, auf welche er mit Fieber bis 39,8° reagiert. Die anfangs positive Seroreaktion wird am 3. VIII. negativ und bleibt es bei mehreren Nachprüfungen.

Am 8. XI. kommt Pat. wieder an die Klinik mit einer Sklerose um das Orificium urethra. Spirochätenbefund positiv. Seroreaktion negativ. Pat., der zugibt, mehrere Wochen vor seiner ersten Aufnahme extra matrimonium verkehrt zu haben, gibt an, seit seiner Entlassung aus der Behandlung nur mit seiner



Frau verkehrt zu haben und bringt diese zur Untersuchung mit. Die Frau zeigt ein ausgebreitetes Leukoderma colli, Papeln an den Labien, eine zerfallende Papel an der Vaginalportion, also mindestens 4—5 Monate alte, bisher nicht behandelte Lues.

Es ist wohl zweifellos, daß Patient seine Frau vor seiner ersten Spitalaufnahme im Juni infiziert, und sich nun, von seiner Infektion geheilt, von der zerfallenden Papel an deren Vaginalportion mit der Sklerose am Orificium urethrae reinfiziert hat. Der Fall ist also den Fällen von Hanacek, F. Lesser, Liechtenstein analog.

2. F. B., 22 Jahre, Magd, stand vom 25. IX. 1918 bis 24. VI. 1919 in dem meiner Oberleitung unterstellten Frauenspital Meidling an der Abteilung des Doz. Dr. Mucha in Behandlung. Bei der Aufnahme zeigte Pat. eine linsengroße verdächtige Erosion an der Innenfläche des linken kleinen Labium. Inguinaldrüsen kaum geschwellt, Spirochätenbefund reichlich positiv. Wa.R. negativ. Pat. machte zunächst vom 26. X. 1918 bis 17. I. 1919 eine Kur von 20 Injektionen von $^1/_2$ ccm Hg-salycilicum und 5 Neosalvarsaninjektionen zu 0,6 durch. Da eine Gonorrhöe den Aufenthalt der Pat. im Spital erforderte, wurde die gleiche Kur in der Zeit vom 10. IV. bis 17. VI. wiederholt. Wa.R. bei oft wiederholten Untersuchungen stets negativ.

Am 2. XII. 1919, also $5^1/_2$ Monate nach der Entlassung aus dem Frauenspital, kommt Pat. an meine Klinik.

Sie zeigt eine etwas ältere großfleckige Roseole, diphtheroid belegte Papeln an den Tonsillen, erodierte Papeln an den Labien, luxurierende Papeln um die Analöffnung, Psoriasis plantaris, multiple deutliche Skleradenitis in den Leisten. Die Seroreaktion ist positiv.

Da die Erscheinungen einer etwa 4 Monate alten Lues entsprachen, dürfte Pat. schon wenige Wochen nach ihrer Entlassung reinfiziert worden sein.

Es handelt sich also um zwei Fälle, einen Fall ganz frischer seronegativer und einen Fall etwas älterer bereits seropositiver Primärsyphilis, in denen energische Behandlung eine abortive Ausheilung bedingte und den status quo ante so gründlich wiederherstellte, daß neuerliche Infektion, so rasch als sich eben die Gelegenheit bot, wieder erfolgen konnte. In dem ersten Falle liegen 2 Monate, in dem zweiten nur wenige Wochen zwischen der Entlassung aus der Behandlung und der neuen Infektion. Auch in den Fällen von Hanacek und F. Lesser betrug dieses Intervall nur knapp 2 Monate.

Im allgemeinen betrachten wir jene Fälle als für die abortive Ausheilung günstigste, in welchen die Wa.R. zur Zeit des Beginnes der Behandlung noch negativ war, während und nach der Behandlung negativ blieb. Wir verfügen über eine nicht geringe Zahl von Fällen, in denen so behandelte Patienten bei mehrmonatlicher bis mehrjähriger Beobachtung von Syphilis frei erscheinen, so daß an deren Ausheilung wohl kaum zu zweifeln ist, beobachteten auch mehrere Reinfektionen, aber die eben mitgeteilten Fälle erschienen mir wegen der Raschheit des Zustandekommens der Reinfektion beachtenswert.

II. Leider verlaufen aber nicht alle Fälle versuchter Abortivbehandlung gleich günstig, neben den Erfolgen gibt es auch Mißerfolge.



So berichtet z. B. Kerl, daß bei auch Wa.-negativen Sklerosen nicht selten Rezidive auftreten. Boas hatte unter 30 Patienten mit Wa.-negativen Sklerosen 1 Rezidiv, unter ebensoviel Wa.-positiven 1 Rezidiv. Altmann unter 40 Wa.-negativen Sklerosen 1 klinisches und 1 serologisches Rezidiv, unter 33 Wa.-positiven 2 klinische Rezidive, Lier unter 34 Patienten teils mit noch negativer, teils mit bereits positiver Wa.R. 4 klinische und 3 serologische Rezidive. Diese Rezidive manifestiert sich meist innerhalb der ersten 6 Monate nach Beendigung der Kur. Auffällig sind in dieser Beziehung die zwei Fälle von Boas, zwei Patientinnen betreffend, die bei Wa.R. positiven Initialaffekt scheinbar erfolgreich behandelt werden, bei regelmäßiger Untersuchung nach der Behandlung negative Wa.R. zeigten, bis in dem einen Falle drei Jahre nach Beendigung der Kur exkoriierte Papeln am Genitale auftraten, während bei der anderen Patientin ein Jahr nach Beendigung der Kur die bis dahin negative Wa.R. in die positive umschlug.

Aus unserem Material sei hier zunächst der folgende Fall angeführt:

3. J. St., 21 Jahre, ledig, Kontorist, wurde am 12. VII. 1919 an der Abteilung Ehrmann des von mir geleiteten Filialspitals „Männerheim" aufgenommen. Pat. zeigt einen von einer Borke gedeckten Initialaffekt am Dorsum penis, geringfügige linksseitige Scleradenitis inguinalis. 14. VII. Spirochäten reichlich positiv, Wa.R. negativ. Pat. erhält vom 14. VII. bis 24. IX. 20 intramuskuläre Injektionen von $^1/_2$ ccm Hydrargyrum salicylicum und 2 Neosalvarsaninjektionen à 0,3, vier à 0,45. WaR. am 11. VIII. (nach der dritten Neosalvarsaninjektion) und am 10. X. negativ. Am 27. XII. 1919 stellt sich Pat. an meiner Klinik vor und zeigt zahlreiche ulcerierte lenticuläre Papeln in der Raphe penis, im Penoscrotalwinkel und um die Afteröffnung, diphtheroid belegte Papeln an beiden Tonsillen, mäßige Skleradenitis. Ganz abgesehen davon, daß Pat. einen Sexualverkehr in der Zwischenzeit leugnet, ist das Zeitintervall zu kurz, als daß diese Erscheinungen durch eine nach Entlassung des Pat. erfolgte Reinfektion erklärt werden könnten.

4. A. A., 35 Jahre, verheiratet, Spengler. Pat. stand im Juli 1919 wegen eines Initialaffektes am Penis an der Wiener allgemeinen Poliklinik in Behandlung und erhielt 18 Injektionen von $^1/_2$ ccm Hydrarg. salicyl., 5 intravenöse Neosalvarsaninjektionen. Bei der Aufnahme an meiner Klinik Oktober 1919 zeigte Pat. an der Mitte der Stirn, etwa zwei Querfinger über der Nasenwurzel, eine scharf umschriebene runde, zwanzighellerstückgroße braunrote „chancriforme" Papel. Wa.R. positiv.

Hier haben wir es also mit zwei Fällen zu tun, in welchen die Abortivbehandlung nicht gelang, die Syphilis aber gleichzeitig einen vom Normalen abweichenden Verlauf zeigte, indem in beiden Fällen kein universelles Exanthem, sondern im ersten Falle nur Papeln am Genitale und perianal, im zweiten Falle nur eine chancriforme Papel auftrat. Welch eigentümlichen Verlauf die Syphilis in den Fällen mißlungener Abortion nehmen kann, zeigen die folgenden zwei Fälle meiner Privatpraxis.

5. S. F., Beamter, 35 Jahre alt, trat 3. I. 1919 in meine Behandlung und zeigte einen typischen Initialaffekt im Sulvus coronarius, deutliche beiderseitige



Scleradenitis inguinalis. Wa.R. schwach positiv. Pat. erhielt bis Mitte Februar 6 Injektionen à 1 ccm Hydrarg. salicylicum, je 2 intravenöse Neosalvarsaninjektionen III und IV, eine V. Wa.R. negativ.

6. Juli 1919 kam Pat. wieder in meine Behandlung mit einer linksseitigen Facialislähmung, welcher Kopfschmerz und Ohrensausen mehrere Wochen vorangegangen waren. WaR. komplett positiv. Auf 10 Injektionen Hydrarg. salicylic. à 1 ccm, 6 Injektionen Neosalvarsan (je zwei III, IV, V) gehen alle Erscheinungen zurück, Wa.R. wird negativ. Zu Weihnachten stellt sich Pat. mit einer universellen, sehr reichlichen Roseole vom Typus eines ersten Exanthemes ein, Fehlen eines Initialaffektes, Fehler einer Skleradenitis lassen Reinfektion ausschließen. Wa.R. komplett positiv.

Also mißlungene Abortion, 1/2 Jahr nach der Infektion Neurorezidive, 1 Jahr nach derselben Roseola. Der Fall erinnert an einen Fall Buschkes, in welchem bei Wa.-positivem Initialaffekte eine gemischte Quecksilbersalvarsankur wohl den Ausbruch des Exanthems verhinderte, aber zwei Monate später meningitische Erscheinungen auftraten und Patient einer Encephalitis haemorrhagica erlag.

6. A. D., 28 Jahre, Zuckerbäcker, kam 22. IV. 1919 mit Sklerose der inneren Vorhautlamelle, multipler Skleradenitis, positiver Wa.R. in meine Behandlung. 8 Injektionen à 1 ccm Hydrarg. salicylicum, je 2 Neosalvarsaninjektionen IV und V. Wa.R. wird negativ. Ende September Wa.R. negativ, zweite Kur von 8 Injektionen Hg salicylic., je 2 Neosalvarsaninjektionen IV und V bei negativer Wa.R. 12 III. 1920 ausgebreitete annuläre Roseole vom Typus eines Rezidivexanthems.

III. Die Literatur führt aber auch nicht wenige Fälle an, in denen im Gegensatz zur bisherigen chronisch-intermittierenden Behandlung durch eine energische kürzere oder längere Kur eine sekundäre Lues zur Ausheilung kommt, d. h. weitere klinische Erscheinungen ausbleiben, die Seroreaktion stets negativ ist, eventuell auch Reinfektion beobachtet wird. Wir finden solche Angaben bei Arning, Hoffmann, Boas, Gennerich u. v. a. Unbedingt beweisend ist für die Ausheilung dieser Fälle in erster Linie das Zustandekommen einer Reinfektion. Von den von uns beobachteten Fällen sei nur der folgende angeführt:

7. B. M., 26 Jahre, ledig, Stubenmädchen, aufgenommen am 28. I. 1918 mit einer reichlichen frischen Roseola. Das Genitale der Pat. war frei von Erscheinungen, in den Leisten fehlte die multiple Skleradenitis, eine leichte Narbe an der linken Brustwarze, von einem vor kurzem abgelaufenen Geschwür, Drüsenschwellung in der Achselhöhle und die Angaben der Pat. sprachen dafür, daß die Infektion an der Brustwarze erfolgt war. Bis zum 8. III. 1918 wurde Pat. einer sehr energischen Kur unterzogen. Sie erhielt 10 Injektionen von je 1 ccm Hydrarg. salicyl.-Emulsion, 4 Neosalvarsan II, 2 Neosalvarsan IV, 2 Neosalvarsan VI, 3 Typhusvaccine- und 3 Milchinjektionen, auf welche sie hoch und andauernd fieberte. Die bei der Aufnahme positive Wa.R. wurde rasch negativ. Der Liquorbefund war negativ. Der Blutbefund, während des Jahres 1918 im April, Juli, August, Januar 1919 geprüft, war stets negativ.

Am 11. III. 1919 kam Pat. neuerlich an die Klinik. Sie zeigte am Genitale zwei Sklerosen in papulöser Umwandlung, bedeutende beiderseitige Scleradenitis inguinalis, frische reichliche Roseola: Spirochätenbefund und Wa.R positiv. Der Liquorbefund war negativ. Pat. wurde neuerlich energischer Kur, bestehend in



12 Injektionen von Hydrargyrum salicylicum, 6 Neosalvarsaninjektionen, Arthigon-, Milch- und Typhusvaccine-Injektionen unterzogen. Die Wa.R. war lange hartnäckig positiv, wurde erst am 12. IV. schwach positiv, und am 26. IV. 1919 negativ, so daß die Entlassung der Pat. erfolgte, die aber unter ständiger Kontrolle blieb. Der Liquorbefund, wiederholt negativ, ergab am 12. Dezember 1919 stark positiven Befund, wohl war die Wa.R. im Liquor schwach positiv, aber Pandy, Nonne-Appelt, Nissl, waren stark positiv, die Goldsolkurve ergab stark positiven Ausschlag, die Lymphocytenzahl war 73.

Es handelt sich um eine Patientin, welche mit frischer sekundärer Syphilis behaftet durch eine energische Behandlung soweit genas, daß sie bei sich bietender Gelegenheit einer zweiten Infektion erliegen konnte. Daß es sich um eine neue Infektion handelte, ist in diesem Falle auch durch den Liquorbefund erwiesen, welcher ja erfahrungsgemäß, wenn ja, dann am Ende des zweiten Halbjahrs nach der Infektion, kaum je aber später positiv wird, wie die zahlreichen Untersuchungen Kyrles aus unserer Klinik lehren.

Als Gegenstück dazu füge ich die Krankengeschichte einer Patientin an, bei der gleich energische Behandlung nicht den gleichen Effekt der Ausheilung hatte.

8. R. S., 20 Jahre alt, Tänzerin, wurde am 5. IX. 1918 wegen eines großmakulösen Syphilid, diphtheritischen Papeln an den Tonsillen, wuchernden diphtheroiden Papeln am Genitale und um die Afteröffnung an der Klinik aufgenommen. Wa.R. positiv. Pat. erhielt bis 3. XI. 1918 10 Hydrarg. salicylc.-Injektionen je 1 ccm, 8 Neosalvarsaninjektionen zu 0,6, 2 Milchinjektionen.

Am 24. XI. 1919 kam Pat. wieder an die Klinik wegen einer Affektion am rechten großen Labium, die hellergroß, braunrot, erodiert, deutlich derb, die Frage Initialaffekt oder chancriforme Papel offen ließ. Leistendrüsen in inguine sehr mäßig geschwellt, Blut-Wa.R. positiv. Auf eine am 25. XI. applizierte Injektion von Hydrargyrum salicylicum zeigte Pat. am 26. XI. an den Seiten des Thorax und über den Schulterblättern eine aus gruppierten ringförmigen Flecken bestehende Roseola, womit die Diagnose eines Syphilisrezidivs zweifellos war.

Wir haben also hier zwei Patientinnen, deren Syphilis bei der einen durch eine einzige energische Kur so völlig ausgeheilt war, daß Patientin sich neuerlich zu infizieren vermochte, während die gleiche Kur bei der zweiten Pat. eine Ausheilung nicht bewirkte, das Auftreten einer Rezidive etwa $1^1/_2$ Jahr nach der Infektion nicht zu verhindern vermochte.

Aus dem Gesagten ergibt sich, daß sich die Syphilis der Salvarsanquecksilberbehandlung gegenüber prinzipiell analog verhält, wie der Quecksilberbehandlung allein. Was speziell das Primärstadium betrifft, gelingt in einer allerdings verhältnismäßig bedeutend größeren Zahl von Fällen abortive Ausheilung, dort, wo diese nicht gelingt, nimmt dann die Syphilis oft einen gegenüber den nicht oder erst a secundariis behandelten Fällen abweichenden Verlauf.

Was die Ursache des Mißerfolges betrifft, so kann dieselbe in zwei Momenten liegen. Zunächst in einem zu späten Beginn der Behandlung. Die Aussichten für den Erfolg der Behandlung werden



natürlich dann die größten sein, wenn die Syphilisspirochäte noch auf den Initialeffekt beschränkt ist, oder wenn sie auch schon im und mit dem Blute kreist, ihr aber das Verlassen desselben und die Ansiedlung im perivaskulären Gewebe noch nicht gelang. Ist diese bereits erfolgt, dann ist stets die Möglichkeit, daß ein oder der andere dieser Herde der Einwirkung der Medikamente entgeht und zum Ausgangspunkt einer Durchseuchung des Körpers wird. Nachdem wir wohl berechtigt sind, die Wassermann-Reaktion als ein Zeichen anzusehen, daß das Syphilisvirus in mehr oder weniger zahlreichen hämatogen entstandenen Herden seine Proliferation und damit pathogene Wirkung zu äußern beginnt, würde theoretisch das Auftreten der Wassermannreaktion im Blutserum jene Grenze darstellen, welche den Erfolg abortiver Behandlung vom Mißerfolg trennt. Wenn nun auch im allgemeinen diese Scheidung gilt, und wir schon oben sagten, daß die Abortivkur in jenen Fällen den meisten Erfolg verspricht, in denen die Wa.R. zu Beginn der Behandlung negativ war und während der ganzen Behandlung negativ blieb, so scheint dies doch nicht unbedingt zu gelten. Zunächst ist wohl zuzugeben, daß auf diesen Umstand in nicht wenigen der bekannt gewordenen Erfolge und Mißerfolge abortiver Behandlung nicht genügend Rücksicht genommen wurde und in Zukunft genauere Angaben und Untersuchungen in dieser Richtung verlangt werden müssen. Nichtsdestoweniger gibt es, wie wir ausführten, doch unter Berücksichtigung dieses Umstandes zwei Gruppen von Beobachtungen, Mißerfolge in dauernd Wa.-negativen und Erfolge in zu Beginn der Kur Wa.-positiven Fällen.

Um diese Unstimmigkeit zu erklären, bleibt dann nur noch das zweite Moment, die Abhängigkeit des Erfolges von der Energie der Behandlung. Allerdings ist dies ein Umstand, der stets erst post hoc herangezogen werden kann. Nichts ist leichter, als in jedem Falle des Mißerfolges einzuwenden, daß die Behandlung nicht energisch genug war, nichts schwerer, als dies zu beweisen oder von vornherein das Maß der für den Einzelfall nötigen Behandlung zu bestimmen. Aber auch diesem Momente, wenn es auch zweifellos sehr bedeutungsvoll ist, kann die unbedingte allgemeine Berechtigung nicht zuerkannt werden. Betrachten wir nur einige der durch Reinfektion als sicher geheilt erwiesenen Fälle, so erhielt der Fall Arning 18 Einreibungen von 4—6 g, eine intravenöse und eine intramuskuläre Altsalvarsan 0,4; der Fall Hoffmann 24 Einreibungen à 4,0, zwei intravenöse Altsalvarsan 0,3 und 0,2; der Fall Hanacek zwei intravenöse Altsalvarsan à 0,5, eine subskapuläre 0,6 der Fall F. Lesser zwei Neosalvarsan IV intravenös. Diese Fälle waren zu Beginn der Kur Wa.-negativ. Unser Fall 1 war vor Beginn der Kur positiv, erhielt 7 ccm Hydrarg, salicyl.-Emulsion, 6 Neosalvarsan 0,45, also wohl eine — speziell mit

Rücksicht auf die Fiebertherapie — energischere Behandlung, aber eine Behandlung, die sich im Falle 3 (10 ccm Hydrarg, salicyl., 6 Neosalvarsan) bei Wa.-negativer und negativ bleibender Sklerose zur Abortion zu schwach erwies.

Und etwas Ähnliches sehen wir auch bei bereits generalisiertes sekundärer Syphilis. Eine Behandlung von 10 ccm Hydrarg. salicylicum, 8 Neosalvarsan, Fieberbehandlung reicht bei Pat. B. M. (Fall 7) aus, eine frische sekundäre Lues so rasch auszuheilen, daß Pat. bald nach ihrer Spitalsentlassung sich neuerlich zu infizieren vermag, dieselbe Behandlung von 10 ccm Hydrarg. salicylicum, 8 Neosalvarsan stärkerer Dosierung, Fieberbehandlung vermögen bei Pat. R. S. (Fall 8) eine bedeutende vielsitzige Rezidive ihrer Syphilis nicht zu verhindern.

Erfolg und Mißerfolg unserer Therapie hängen eben noch von einem dritten Moment ab, das sich völlig unserer Beeinflussung entzieht, einer inkommensurablen Größe, der Mitwirkung des Organismus des Kranken, **von einem Moment, ohne dessen Mithilfe sich all unsere Medikation als ohnmächtig erweist.**

Literatur.

Thalmann, Münch. med. Wochenschr. 1907. — Scherber, Verhandlungen des 10. Kongresses der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 1908. Dermatol. Zeitschr. 1911. — Hoffmann, E., Verhandlungen des 9. Kongresses der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 1906. — Ders., Fortschritte in der Erkennung und Behandlung der Syphilis. Bonn 1913. — Arning, Dtsch. med. Wochenschr. 1911. — Ders., Hamburger Ärzte-Korresp. 1911. — Hanacek, Dermatol. Wochenschr. **54**. 1912. — Lesser, F., Münch. med. Wochenschr. 1913. — Liechtenstein, Wien. klin. Wochenschr. 1916. — Kerl, Wien. klin. Wochenschr. 1913. — Boas, Dermatol. Zeitschr. 1915. — Ders., Hospitaltidende. 1914. — Altmann, Dermatol. Zeitschr. 1916. — Lier, Dtsch. med. Wochenschr. 1913. — Buschke, Dermatol. Wochenschr. 1916.



Die Beziehungen der extragenitalen Primäraffekte zur Verbreitung der Syphilis.

Von

Dr. **W. Fischer,** Oberarzt.

(Aus den dermatologischen Abteilungen des Städtischen R. Virchowkrankenhauses [Dirig. Arzt Prof. Dr. Buschke] und des Städtischen Krankenhauses Südufer Berlin.)

Es unterliegt keinem Zweifel, daß die Verbreitung der Geschlechtskrankheiten, speziell der Syphilis, in den letzten Jahren des Krieges und in steil aufsteigender Kurve besonders nach der ohne sanitäre Prophylaxe vor sich gehenden Selbstdemobilisierung des Heeres ganz enorm zugenommen haben. Wir sehen das direkt an der ungeheueren Zahl der Geschlechtskranken, die in die Sprechstunde des Arztes kommen und können es indirekt aus zwei Erscheinungen schließen, welche sich immer dort finden, wo die Syphilis sozusagen einen endemischen Charakter angenommen hat und die wir seit altersher, z. B. in Rußland, Bosnien usw., kennen. Das ist einmal die Häufung von Familieninfektionen und ferner eine auffällige Vermehrung der extragenitalen Primäraffekte; Fälle, die man im allgemeinen, wenn auch nicht immer ganz mit Recht, als Syphilis insontium zu bezeichnen pflegt. Besonders gefährlich ist unter diesen Umständen die weitverbreitete Unkenntnis der Allgemeinpraktiker mit den extragenitalen Übertragungsmöglichkeiten, denn bei diesen werden sich solche Kranke fast stets zuerst Rat holen. Die Wassermannsche Reaktion als wertvollstes, oft einziges Hilfsmittel des praktischen Arztes zur Diagnosenstellung der Syphilis versagt hier, da sie erst einige Wochen nach der Infektion positiv wird, und zum Spirochätennachweis fehlen technische Hilfsmittel und Schulung. Daraus ergibt sich, daß solche Fälle mit verschwindenden Ausnahmen erst nach wochenlanger erfolgloser Behandlung richtig erkannt werden[1]). War das schon früher eine bedauerliche Tatsache, so wird es

[1]) Als Illustration mögen zwei Beispiele dienen: Primäraffekt am Gesäß, als Furunkel behandelt, die Roseola für Nesselfieber angesehen; die sich darauf einstellende Periostitis tibialis mit Massagen traktiert; erst drei Monate nach Infektion vom Facharzt als Lues erkannt! Lippensklerose mit starker Drüsenschwellung, Extraktion von drei Zähnen wegen angeblicher Parulis, Röntgenaufnahme des Kiefers, Zuziehung eines Chirurgen; der Pat. suchte dann auf Anraten eines Laien einen Dermatologen auf, der eine Roseola feststellte und Krankenhausaufnahme veranlaßte.

jetzt direkt zu einer Gefahr für die öffentliche Volksgesundheit. In der Tat muß jede schlecht heilende Wunde, besonders an den Lippen, im Munde und an anderen Körperstellen zurzeit den Verdacht einer syphilitischen Infektion erwecken und zu einer genauen mikroskopischen Untersuchung auffordern. Fournier hat von den Lippensklerosen gesagt, daß es keine Kunst sei, sie zu erkennen, sondern an sie zu denken. Dieses Wort gilt heute mehr denn je für alle Geschwürsbildungen, wo immer sie sich am Körper entwickeln mögen! Nur dann wird es möglich sein, auch diese oft unschuldig zu ihrer Krankheit gekommenen Opfer der Syphilis genügend frühzeitig in Behandlung zu bekommen, während jetzt noch meist erst das Auftreten von Sekundärerscheinungen oder die schließlich positiv gewordene Blutreaktion auf den richtigen Weg führt.

Nach Schätzungen, die ich mehrere Jahre vor dem Kriege an klinischem und poliklinischem Material machen konnte, mag sich die Zahl der extragenitalen Infektionen in Deutschland, genau genommen in Berlin, etwa auf 5% der Gesamtinfektionen belaufen haben. Den gleichen Wert gibt Pusey für Amerika an (American journ. of syph. 1917, Heft 1), während Jampolzki-Wien etwas geringere Werte 3—4% berechnet (Wien. klin. Wochenschr. 1913, Heft 17). In seinem Grundriß der Dermatologie verzeichnet Darier 11—12% in Kulturländern, Jadassohn geht in seiner Schätzung bis auf 5% herab; in Frankreich scheinen extragenitale Primäraffekte häufiger zu sein wie in Deutschland. Gewisse Rückschlüsse lassen sich ferner aus den Zusammenstellungen größerer Polikliniken und Kliniken ziehen; wenigstens geht aus ihnen hervor, daß z. B. in Rußland die nichtgeschlechtliche Übertragung eine weit größere Bedeutung hat als in Westeuropa. Ich erwähne nur die Statistiken von Rosenquist (354 Fälle in 5 Jahren) und Tschernogubow-Moskau (244 Fälle in 8 Jahren), Gaucher-Frankreich (135 Fälle in $2^1/_2$ Jahren) gegenüber den Zahlen von Joseph-Berlin (138 Fälle in 14 Jahren), Hahn-Hamburg (307 Fälle in 15 Jahren) und Haslund-Kopenhagen (271 Fälle in 15 Jahren), aus denen auch ohne Kenntnis der absoluten Frequenz der betreffenden Kliniken der Unterschied deutlich hervorgeht.

Leider hat es den Anschein, als ob wir uns jetzt diesen russischen Verhältnissen bedenklich nähern. Jedenfalls hat sich, wie sich aus unseren Feststellungen ergibt, die Zahl der extragenitalen Syphilisinfektionen in Berlin bedeutend erhöht; man kann annehmen, daß sie sich bei den klinisch behandelten Patienten mindestens verdoppelt hat, während sie bei den ambulant behandelten Fällen[1]) sogar 4—5 mal größer geworden ist, wobei noch zu bedenken ist, daß wahrschein-

[1]) Eine Reihe derselben verdanke ich Herrn Dr. C. Liebknecht, für deren Überlassung ich ihm hier meinen besten Dank ausspreche.



lich ein großer Teil überhaupt gar nicht erkannt wird. Ich möchte dies an einer Reihe von Beobachtungen zeigen, die ich seit Anfang des vorigen Jahres sammeln konnte; dabei soll auch nach Möglichkeit der Gang der Infektion zur Besprechung kommen.

Im ganzen habe ich seit Januar 1919 bis zum 1. April 1920 38 Fälle von extragenitalen Luesinfektionen gesehen. Tabellarisch nach der Lokalisation geordnet ergibt sich folgendes Bild:

	Männer	Frauen	Summe
Lippe	5	14	19
Tonsille	—	1	1
Wangenschleimhaut	1	—	1
Kinn	1	—	1
Rechte Wange	—	1	1
Linke Augenbraue	1	—	1
Linke Stirnseite	—	1	1
Hals (Claviculargegend)	1	1	2
Linke Brustwarze	—	1	1
Außenseite der Gesäßbacken	1	1	2
Finger	4	—	4
Handrücken	1	—	1
After	3	—	3
	18	20	38

Wie in allen bisherigen Zusammenstellungen (u. a. Hahn 307 : 147, Haßlund 271 : 132, Ledermann 41 : 24, Neumann 207 : 114, Gaucher 135 : 51) ist die Primärinfektion der Lippen mit etwa 50% auch bei mir die weitaus häufigste. 12 mal war die Unterlippe, 4 mal die Oberlippe befallen, und 3 mal fanden sich Doppelinfektionen resp. Kontaktprimäraffekte an beiden Lippen. Als Infektionsmodus wurde in 8 Fällen Küssen (2 mal verheiratete Frauen, deren Männer sich während des Krieges infiziert hatten), in einem Falle Biß angegeben. Erwähnenswert ist eine Beobachtung, nach der 2 Mädchen einige Wochen nach einer Geburtstagsfeier mit 5 jungen Leuten Lippensklerose bekamen; es ergab sich, daß einer derselben an Lues litt. Der Fall erinnert an die Mitteilung von Schamberg (American journ. assoc., **57**, Heft 10), wo 8 Männer durch ein Mädchen mit Lippenprimäraffekt infiziert wurden. Ferner ist die Infektion eines 18jährigen Arbeitsburschen mit 3 Primäraffekten an Unter- und Oberlippe insofern interessant, als er sich die Ansteckung bei einem Mädchen geholt hatte, die 4 Wochen früher ebenfalls mit einer Oberlippensklerose in unsere Behandlung gekommen war. In einem Falle handelt es sich um eine Reinfektion; die Patientin hatte 1914 in der Charité Berlin wegen L. II nachweislich eine gemischte Kur gemacht und war seitdem ohne Symptome und ohne Behandlung geblieben.

Einmal wurde die Infektion auf das Befeuchten der Finger beim Zählen von schmutzigem Papiergeld zurückgeführt, sie betraf ein 16jähriges, nicht defloriertes Mädchen, das in einem Bankgeschäft tätig war; die Sklerose saß an der Unterlippe, und es bestand bereits eine Roseola mit Plaques im Munde. In der Literatur liegen zwei entsprechende Mitteilungen vor. F. Bloch hat 1897 in diesem Archiv, **39**, einen Fall beschrieben, wo eine Kellnerin dadurch infiziert sein wollte, daß sie beim Wechseln das Geld zwischen die Lippen nahm, und



Heidingsfeld erwähnt 1915 im Ohio states med. journ. eine Unterlippeninfektion bei einem Bankbeamten, die auf die gleiche Weise entstanden sein soll. Man muß natürlich diesen Infektionsmodus mit einer gewissen Reserve beurteilen, trotzdem läßt sich die Möglichkeit einer solchen nicht ganz von der Hand weisen. So sah ich vor einiger Zeit eine Straßenbahnschaffnerin, die mit ausgedehntesten Plaques im Munde und an den Lippen wochenlang ihren Dienst getan hatte. Die Lippen als Halteorgan und den Speichel als Befeuchtungsmittel zu benutzen, ist ja in vielen Kreisen des Volkes noch sehr verbreitet, daher sind Übertragungen auf diesem Wege sehr wohl möglich, worauf ich weiter unten noch näher eingehen werde.

Beinahe alle Lippensklerosen, die ich zu Gesicht bekam, reagierten bereits wassermannpositiv, die Infektion lag teils anamnestisch, teils nach dem klinischen Befund auch entsprechend lange zurück. Joltrain und Levi-Fränkel (Bull. de la soc. de derm. et syph. 3. VII. 13) glauben auf Grund mehrerer Fälle annehmen zu sollen, daß bei (Ober)lippeninfektionen die Blutreaktion infolge des Reichtums der Lippe an Lymph- und Blutgefäßen besonders frühzeitig auftritt. Der von den Autoren angeführte Fall ist zwar nicht gerade sehr beweiskräftig, daß aber der Sitz der Infektion für das zeitliche Eintreten des positiven Wassermann von ausschlaggebender Bedeutung ist, geht aus den wertvollen Untersuchungen Eickes (Dermatol. Zeitschr. **27**, Nr. 6) mit Sicherheit hervor. Freilich werden sich kaum wieder so günstige Bedingungen zu derartigen Feststellungen schaffen lassen, wie sie Eicke vorfand. Er zeigte, daß die Gewebsbeschaffenheit und die Verteilung der Blut- und speziell der Lymphgefäße, durch die das Contagium seinen Weg zu den regionären Drüsen findet, das frühere oder spätere Eintreten der Generalisation bedingt, wodurch bei den genitalen Primäraffekten zwischen dem Auftreten des Wassermann bei Bändchen- und Eichelschankern eine Differenz von mehreren Wochen bestehen kann. Pincus erwähnt übrigens auch frühzeitige positive Blutbefunde bei extragenitalen Primäraffekten. Von den 19 Lippensklerosen, die ich gesehen habe, reagierten 15 bereits stark positiv und zeigten deutlich Kieferdrüsen- resp. Submaxillardrüsenschwellungen, 11 hatten überdies bereits Allgemeinerscheinungen oder bekamen sie gleich nach Beginn der Behandlung, negativ reagierten nur die 2 obenerwähnten Mädchen, wo die Infektion etwa 3 Wochen zurücklag. Im allgemeinen kommen ja solche Fälle erst nach wochenlanger Behandlung in die richtigen Hände und der Infektionstermin ist dann fast nie mehr mit einiger Sicherheit zu eruieren.

Der Tonsillarprimäraffekt betraf eine Pflegerin einer hereditär-syphilitischen Kinderabteilung; das Mädchen war sehr kinderlieb und hatte ihre Pfleglinge oft geküßt. Der Charakter der Mandelentzündung wurde nicht erkannt und die erkrankte Tonsille operativ entfernt; erst die Entwicklung schwerer Eruptionssymptome wie Fieber, Kopfschmerzen, Gliederreißen und schließlich das Auftreten eines ausgedehnten pustulopapulösen Syphilids führte zur richtigen Diagnose. Hier hatte der anfangs noch negative Wassermann den Verdacht des betreffenden Arztes hinsichtlich der eventuell luetischen Natur der Tonsillitis beseitigt, im ganzen ein Verlauf, wie er ja für eine ganze Reihe solcher Tonsillarschanker typisch ist. Allerdings ist es ja nicht verwunderlich, daß gerade bei dieser Infektionspforte die Spezifizität in den seltensten Fällen einigermaßen frühzeitig festgestellt wird, trotzdem die Mandelprimäraffekte nur den Lippenschankern an Häufigkeit nachstehen. In der Scheuerschen Tabelle von 1910 (Die Syphilis der Unschuldigen) stehen sie z. B. an zweiter Stelle. Kugler verzeichnet sie unter 44 Fällen 13 mal, Rosenquist sah in Rußland unter 354 Fällen sogar 174 primäre Mandelgeschwüre usw. Mehr noch als bei anderen Lokalisationen der Initialsklerosen kommt es hier darauf an, an die Möglichkeit einer syphilitischen Läsion zu denken, und das läßt



sich bei der mangelhaften dermatologischen Ausbildung der in der allgemeinen Praxis tätigen Ärzte, zu denen Patienten mit Halsbeschwerden doch zuerst gehen, von diesen nicht verlangen. Überdies sind die klinischen Symptome ja zwar bei den reinen Fällen leicht zu erkennen, aber gerade an den Tonsillen entwickeln sich nicht selten durch Mischinfektionen Formen, die den Spirochätennachweis und damit die Diagnosenstellung erheblich erschweren. Besonders geschieht dies nach meinen früheren Erfahrungen durch Superinfektion mit fusiformen Bacillen und Spirillen. Auch Levy (the laryngoscope 1913) weist auf die Schwierigkeit der Differentialdiagnose zwischen Plaut-Vinzentscher Angina und Tonsillarprimäraffekt hin, die in manchen Fällen nach seiner Meinung nicht mit Sicherheit gestellt werden kann, und er empfiehlt daher bei jeder ulcerös-membranösen Affektion der Mandeln den weiteren Verlauf sorgfältig zu kontrollieren. Dazu kommt als weiteres erschwerendes Moment, daß auch auf den Ausfall der Wassermannschen Reaktion dabei anscheinend kein sicherer Verlaß ist, wenigstens gibt Gerber (Handbuch von Finger und Jadassohn, 3) an, daß dieselbe bei verschiedenen Spirillosen, darunter auch bei der Plaut-Vinzentschen Angina positiv ausfallen kann.

In das Gebiet der Familiensyphilis gehört die Infektion an der rechten Wange bei einem 16jährigen jungen Mädchen. Die Patientin zeigte bei der Krankenhausaufnahme eine Roseola und breite Papeln, ohne nennenswerte Leistendrüsenschwellungen. Dagegen waren die rechtsseitigen Kiefer- und Halsdrüsen deutlich indolent geschwollen, und an der rechten Wange fand sich ein linsengroßer, leichtatrophischer Fleck mit einem pigmentierten Rand. Die Anamnese ergab, daß an dieser Stelle ein Mückenstich von der Mutter des Mädchens wiederholt mit Speichel befeuchtet worden war; es hatte sich dann ein Geschwür entwickelt, welches mehrere Wochen zur Heilung brauchte; die von ihrem Ehemann infizierte Frau kam einige Tage später mit einem maculopapulösen Syphilid ebenfalls in meine Behandlung.

Während bei den Kinn-, Augenbrauen- und Wangenschleimhautschankern keine sicheren anamnestischen Daten zu erheben waren, ließ sich die Infektionsart bei einem 14jährigen Mädchen wieder sicher feststellen; es hatte etwa 4 Wochen vorher von einem Manne einen Saugkuß bekommen. Das Kind zeigte an der linken Stirnseite, dreiquerfingerbreit über dem äußeren Augenwinkel, ein pfennigstückgroßes, scharf kreisrundes, infiltriertes Geschwür, die präauricularen Drüsen waren sehr stark entzündlich, eigenartig teigig und dolent geschwollen, die entsprechenden Halsdrüsen dagegen nur indolent vergrößert. Im Sekret fanden sich massenhaft Spirochäten, der Wassermann war bereits komplett gehemmt. Diese auffallende dolente Drüsenschwellung, die den klinischen Charakter einigermaßen verwischte, ging übrigens nach den ersten Salvarsaninjektionen in 2 Tagen zurück, und man fühlte nun deutlich die einzelnen Lymphdrüsen. Hier hatte man in der Tat den Eindruck, daß die Blutreaktion verhältnismäßig früh aufgetreten war, was vielleicht auch mit der entzündlichen Reaktion des Drüsengewebes und der dadurch vermehrten Zirkulation der Gewebssäfte in Zusammenhang zu bringen ist.

Einer der beiden Primäraffekte in der Halsgegend bei einem nicht deflorierten Mädchen wurde auf einen Kuß ihres Verlobten zurückgeführt, der sich beim Militär infiziert hatte; der andere bei einem Manne mit bereits vorhandenen Sekundärerscheinungen war längere Zeit als Furunkel behandelt worden und sollte durch Scheuern eines Gummikragens entstanden sein; später wurde die Möglichkeit eines Bisses intra coitum zugegeben. Um den gleichen Infektionsmodus handelte es sich bei der Brustwarzeninfektion; hier war eine mehrwöchige Ekzembehandlung vorausgegangen.



Faßt man die bisher besprochenen Erkrankungen zusammen, so ergibt sich, daß sie beinahe alle durch Vermittlung des Speichels übertragen sind, wohl von jeher die häufigtse Quelle extragenitaler Luesinfektionen. Allbekannt sind in dieser Hinsicht als klassisches Beispiel die Ansteckungen bei den Glasbläsern. Daß der Speichel bei floriden Luetikern, speziell bei solchen mit Schleimhaut- oder Lippenerscheinungen, äußerst infektiös ist, geht aus den zahlreichen in der Literatur niedergelegten Beobachtungen hervor, wo durch Kuß, Biß, durch Anspucken, Aussaugen und Auslecken von Wunden, Weiterrauchen von Pfeifen, Zigarren und Zigaretten (Buckley beschrieb 1898 einen Primäraffekt im Oesophagus, entstanden durch Kauen von infiziertem Tabak), durch Tätowierungen und Massage mit Benutzung des Speichels Infektionen erfolgten. Natürlich können auf diese Weise auch berufliche Infektionen von Medizinalpersonen vorkommen; sehr lehrreich ist der Fall von Björling (Dermatol. Zeitschr. **22**, Heft 4), wo eine Hebamme einen Primäraffekt am harten Gaumen dadurch akquirierte, daß sie öfter Schleim aus dem Munde Neugeborener mit einem Katheter aufsaugte. Beim Küssen kommt nun noch infektionsbegünstigend eine Saugwirkung auf die Schleimhäute des Mundes in Betracht, wodurch die Spirochäten aus den spezifischen Läsionen herausgeschwemmt werden. Wir haben in letzter Zeit Versuche angestellt[1]), ob auch aus schon eingetrockneten Sekreten die Spirochäten sich wieder lebendig darstellen lassen; nach Hertmanni (Dermatol. Zeitschr. **16**, H. 10) soll der bloße Vorgang des Eintrocknens diese Erreger dauernd bewegungslos machen. Es scheint aber doch, daß eingetrocknete Spirochäten durch Anfeuchtung wieder beweglich werden, und an deren Virulenz braucht man wohl nicht zu zweifeln. Es würden dadurch Infektionen mit Gegenständen, welche Syphilitiker im Munde gehabt haben, mit Papiergeld (siehe oben), mit schmutziger Wäsche usw. eine experimentelle Stütze erfahren. So haben Klotz (Primäraffekt am Nasenseptum), Collinet (Primäraffekt am Mittelfinger) und Heinemann (Infektion an Unter- und Oberlippe, Berl. klin. Wochenschr. 1914) Fälle beschrieben, welche durch Bleistifte verursacht wurden, die mit Speichel von Syphilitikern in Berührung gekommen waren. Mit solcher Sekretübertragung bei oberflächlicher Läsion erklärt auch Gutzmann (Dermatol. Wochenschr. 1915, S. 1065) eine Infektion auf dem Scheitel eines Mannes durch Kamm oder Schere in einem Friseurladen, indem er annimmt, daß diese Instrumente zu Überträgern werden können, wenn sie bei Leuten mit stark spirochätenhaltigen Kopfpapeln benutzt worden sind. Bei der rapiden Ausbreitung, die die Syphilis trotz aller Verbesserungen unserer therapeutischen Bekämpfungsmittel gewonnen hat und durch ihr

[1]) Dieselben sind noch im Gange und werden an anderer Stelle zur Veröffentlichung kommen.



Eindringen in die verheirateten Kreise, werden wir voraussichtlich in Zukunft ein weiteres Anwachsen extragenitaler Infektionen auf Wegen finden, welche früher als ungefährlich und harmlos gegolten haben. Dabei werden vor allem die Speichelübertragungen die größte Rolle spielen. Die Verschlechterung der Sitten im Verkehr zwischen den Geschlechtern, wie man sie bei den öffentlichen Vergnügungen sieht, die jetzt herrschende Unsitte des Küssens beim Tanzen mit fremden Personen — ich erinnere an den sogenannten Kußwalzer, wo jede Dame den Herrn, mit dem sie tanzt, küssen muß — die Verbreitung des Rauchens unter der halbwüchsigen männlichen und weiblichen Jugend mit dem Weiterrauchen angerauchter Zigarren und Zigaretten, führt der Syphilis gewiß zahllose Opfer zu. Wenn hier nicht eine energische Volksaufklärung einsetzt, wird über kurz oder lang die Lues sich auch bei uns endemisch ausbreiten und ihren Charakter als Geschlechtskrankheit wie in manchen Gebieten Süd- und Osteuropas mehr und mehr verlieren.

Über die übrigen in der obenstehenden Tabelle angeführten Infektionen kann ich mich kurz fassen. Sichere anamnestische Angaben ließen sich bei den Fällen nicht erheben. Von den 4 Fingersklerosen betraf eine einen Arzt, auch ihn führte erst die Roseola zur richtigen Erkenntnis seines Leidens! Der Primäraffekt am Handrücken war mit einer ausgedehnten Scabies kombiniert. Ebenso wie die Pediculosis und Phtiriasis begünstigt auch dieses Leiden das jetzt ebenfalls häufigere Vorkommen perigenitaler Primäraffekte und Ulcera mollia, letztere meist durch Autoinfektion von ursprünglichen Penisgeschwüren. Erwähnenswert wäre schließlich nur noch die verhältnismäßig große Zahl von 3 Infektionen ad anum, 2 weitere Fälle, bei denen sich neben primäraffektverdächtigen Efflorescenzen bereits breite Papeln entwickelt hatten, zählten wir in der Statistik nicht mit. Bei allen diesen 5 Patienten wurde Päderastie zugegeben. Eine ähnlich große Zahl finden wir nur in der Zusammenstellung von Gaucher-Paris aus den Jahren 1902—05, der unter 135 extragenitalen Fällen 12 mal, d. h. 9%, Primärschanker am After registriert. In Paris ist bekanntlich der perverse Geschlechtsverkehr sehr verbreitet; die durch den jahrelangen Krieg bedingten Verhältnisse haben dieser Verirrung anscheinend auch in Deutschland weiteren Vorschub geleistet. Unsere Patienten gehörten ausnahmslos der arbeitenden Bevölkerung an. Es ist wohl überhaupt eine falsche Vorstellung, die Homosexualität nur in besseren Kreisen zu suchen; wir sind ihr vielmehr von jeher auf unseren großen allgemeinen Krankenabteilungen und während des Krieges auch in den Militärlazaretten nicht selten begegnet.

Es sind betrübende Bilder, die vor unseren Augen vorübergezogen sind, bedingt teils durch die traurigen hygienischen Verhältnisse, in



denen ein großer Teil des Volkes lebt, teils durch eine erhebliche Lockerung der Sitten und einen erotischen Taumel, wie er stets im Gefolge einer politisch so unruhigen Zeit wie die jetzige sich einstellt. Betrüblich um so mehr, als wir uns hier nur mit der Häufung der extragenitalen Syphilisinfektionen, als einem Zeichen der fortschreitenden Verbreitung dieser Seuche beschäftigt haben, während die Übertragungen innerhalb der Familien mit ihren verhängnisvollen Folgen unberücksichtigt geblieben sind. Ziehen wir selbst in Betracht, daß das prozentuale Verhältnis zwischen den genitalen und extragenitalen Infektionen sich zuungunsten der letzteren verschoben hat und wir daher nicht direkt auf eine entsprechend große Vermehrung der Erkrankungen überhaupt schließen dürfen, so geht doch daraus hervor, daß die Syphilis im Begriffe ist, sich neue Übertragungswege zu schaffen, die früher, wenigstens bei uns in Deutschland eine mehr untergeordnete Rolle spielten. Aber es unterliegt auch keinem Zweifel, daß erst die enorme Steigerung der Lueserkrankungen unter der Bevölkerung und ihre Einschleppung in die Familien den Hauptanstoß zu der Häufung der außergeschlechtlichen Ansteckungen gegeben hat. Die schon früher bekannte Erfahrung, nach der Personen, welche dauernd in enger Beziehung mit Luetikern leben, fast immer über kurz oder lang infiziert werden, gewinnt unter diesen Verhältnissen eine ganz besondere Bedeutung. Auch Jesioneck hat kürzlich auf die erschreckende Zahl der auf außergeschlechtlichem Wege mit Syphilis angesteckten Familienmitglieder in seinem Krankenmaterial hingewiesen, und die Erfahrungen jedes vielbeschäftigten Praktikers werden seine Angaben bestätigen. Die beiden Tatsachen stehen, wie auch wir in einigen Fällen gesehen haben, in engster Beziehung zueinander; wie bei allen Infektionskrankheiten liegt auch hier gerade in der Unkenntnis über die Gefährlichkeit und Übertragbarkeit des Leidens die größte Gefahr. Unter den vielen Wunden, die uns der Weltkrieg geschlagen hat, ist diese vielleicht eine der schwersten, die am längsten zur Heilung brauchen wird. Hoffen wir, daß eine zielbewußte, wirklich alle Schichten der Bevölkerung umfassende sittliche Erziehung und Aufklärung und vor allem eine bessere Schulung der Ärzte in der Erkennung und Behandlung der Geschlechtskrankheiten, wie sie jetzt angebahnt ist, dieses Übels in absehbarer Zeit wieder Herr werden wird.

Erythema nodosum lueticum.
Spirochätenbefund und Histologie.

Von
Dr. **Friedrich Fischl,**
Assistent.

(Aus der zweiten dermatologischen Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses in Wien [Vorstand: Prof. Dr. S. Ehrmann].)

Mit 1 Textabbildung.

Als erster hat wohl Charles Mauriac in den Jahren 1880 und 1881 seine Aufmerksamkeit dem bei Luetikern hier und da auftretenden Erythema nodosum zugewendet. Er beschreibt die Affektion als kleinnußgroße, 3—4 cm lange, Haut- und Unterhautzellgewebe in sich fassende Tumoren von rosa bis violettroter Farbe, die auf Druck nicht schwindet. Sie sind meist an Armen und Beinen lokalisiert, selten kommen sie auch auf dem Stamm und im Gesicht vor. Die Haut der Umgebung ist ödematös, die genannten Vorwölbungen der Haut sind auf Druck, meist auch spontan, namentlich nachts schmerzhaft, sie sind nach Mauriac mit der Haut nicht verwachsen — was allerdings nicht immer zutrifft — und perforieren auch nicht. Mauriac spricht von „affections syphilitiques précoces du tissu cellulaire souscutané", während Vidal und Leloir 1893 erklären, Syphilis prädisponiere zu Erythema nodosum ebenso wie es der Rheumatismus und die Tuberkulose tun. Auch andere Autoren wie Scherber, Roeder, Procksch, Phillipson, Török halten bei Luetikern auftretende Erythemata nodosa nicht für spezifische Manifestationen. Hingegen hebt Finger bereits 1882 die mehr als zufällige Beziehung des Erythema nodosum und des Erythema multiforme zur Lues hervor und die Forscher, die in den letzten Jahren sich über dieses Thema geäußert haben, neigen fast alle einer luetischen Ätiologie des Leidens zu. So spricht Lesser von einer „eigentümlichen und sehr seltenen Erscheinungsform der Syphilis", Gueit bezeichnet die syphilitische Natur der Tumoren als wahrscheinlich, ebenso Ullmann (Wiener dermatologische Gesellschaft, 18. I. 1911). Janson konnte wohl im Schnitte keine Spirochäten finden, betont aber, daß dies nicht gegen die luetische Ätiologie spricht, Leviseur bezeichnet es kurzerhand als maligne Form der Syphilis. Vorsichtiger drücken sich Buschke, v. Zumbusch und Stümpke aus, sie lassen



es unentschieden, ob hier wirklich eine spezifische Affektion vorliege oder ob nur eine zufällige Komplikation besteht, für die die Lues neben einem durch Medikamente, Anämie usw. geschädigten Ernährungszustand die Prädisposition abgibt. Wir sehen also, daß die Frage bisher noch zur Diskussion stand, keinem der genannten Autoren war es gelungen, Spirochäten in dem Gewebe der Erythemknoten nachzuweisen, was allein diese Frage entscheiden kann. Als histologisches Substrat erwähnt Ehrmann eine luetische Phlebitis und Periphlebitis.

Auf die zweite dermatologische Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses wurde nun am 29. IX. 1919 die Pat. A. Z., 28 Jahre alt, mit Erscheinungen einer floriden Lues aufgenommen.

Familienanamnese belanglos. Letzter Coitus vor ca. 3 Monaten.

Status praesens: Papeln am Genitale. Scleradenitis inguinalis bilateralis et cubitalis. Blasses, großmakulöses Exanthem am Stamme, Plaques an den Tonsillen. Leukoderm am Halse. Wassermannreaktion positiv.

3. X. Die Kranke bekam eine Succinimid- und zwei Hg-Salicylinjektionen.

8. X. Erscheinungen im Rückgehen. Papeln völlig geschwunden.

10. X. Pat. klagt über heftige Schmerzen in den Beinen und zeigt bei der Inspektion auf der Haut über dem mittleren Tibiadrittel des linken Beines, weniger des rechten haselnuß- und walnußgroße, blaurote, auf Druck sehr schmerzhafte Knoten von teils halbkugeliger, teils mehr oblonger Gestalt.

13. X. Excision eines Knotens am linken Unterschenkel unter Lokalanästhesie. Fixierung in Formalinlösung. Therapie: Jodkali innerlich, Aussetzen der Hg-Injektionen und der beabsichtigten Neosalvarsanmedikation.

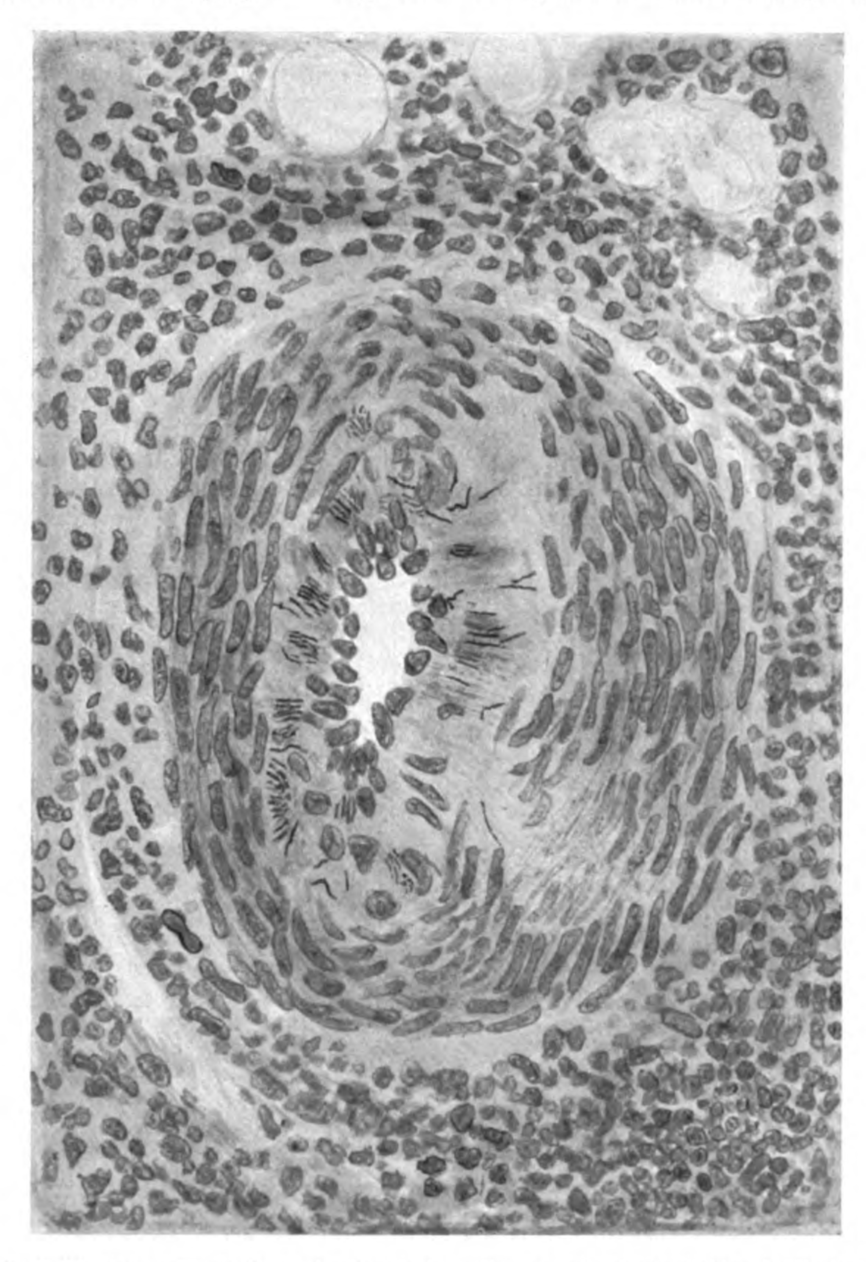
25. X. Unter der genannten alleinigen Jodtherapie haben sich die Knoten völlig zurückgebildet; Excisionswunde per primam geheilt.

13. XI. Pat. hat 11 Hg-Salicyl- und drei Neosalvarsaninjektionen (Dosierung 0,3, 0,45, 0,45) erhalten und verläßt erscheinungsfrei das Spital; die restlichen 9 Hg-Injektionen und eine Neosalvarsaninjektion erhält sie ambulatorisch. Wassermannreaktion zum Schluß negativ.

Die histologische Untersuchung des in Formalinlösung fixierten Präparates ergab nun folgendes: 1. Hämalaun-Eosinpräparat: Die Epidermis ist nahezu normal, ebenso der Papillarkörper, im Subpapillarkörper zeigen sich Infiltratmäntel um die Gefäße. Die Infiltrate lassen sich auf die großen Gefäße der Cutis verfolgen, sind besonders dicht in der Subcutis, sie werden dichter im intracutanen Fettgewebe und erreichen ihre größte Dichtigkeit an der Grenze des subcutanen Fettgewebes gegenüber der Cutis. Sie sind noch im subcutanen Fettgewebe ziemlich reichlich, um in den tiefsten Schichten des Fettgewebes ein Minimum zu erreichen. Sie bestehen aus mononucleären Lymphocyten und vereinzelten polynuclearen Leukocyten, im dichtesten Infiltrat um die Vene Riesenzellen. Man sieht auch ein Ödem im interstitiellen Gewebe des Panniculus, ferner Vergrößerung der Fibroblasten. An einzelnen Stellen zeigen die tiefen Läppchen des Fettgewebes folgende Veränderungen: Die Fettzellen sind atrophisch, d. h. viel kleiner geworden, das Netzwerk, welches die Membranen der Fettzellen bildet, ist kleinmaschig, die Intercellularräume verbreitert und ausgefüllt von vergrößerten Fibroblasten, mononuclearen Leukocyten und Lymphocyten, unter denen stellenweise vielkernige Zellen und hier und da große typische Langhanssche Riesenzellen vereinzelt und in Gruppen eingelagert sind. An einzelnen Stellen hat es den Anschein, als ob sie aus dem perivascularen Gewebe knospenförmig in ein größeres Gefäß eindringen würden. In ihrer Umgebung können dann polynucleare eosinophile Zellen festgestellt werden, die wahrscheinlich dem Gefäß angehören. An ein-



zelnen Stellen des Fettgewebes besteht Ödem, d. h. die Bindegewebssepta im Panniculus sind von jungem Bindegewebe mit vergrößerten Fibroblasten gebildet.



Durchschnitt einer größeren Vene des Panniculus adiposus mit einem dichten Infiltratmantel aus Lymphocyten und Leukocyten in der Adventitia und den nächstgelegenen Teilen der Subcutis. Gewuchertes (junges) Bindegewebe der Intima mit großen Kernen der jungen Fibroblasten, Spirochäten in verschiedener Lagegruppierung und Formvarietät (siehe Beschreibung im Texte!), an einzelnen Stellen die Muscularis von jungem Bindegewebe auseinandergedrängt.

Es bestehen Endophlebitiden der im Panniculus verlaufenden größeren Venen, an den Arterien finden sich hingegen keine Veränderungen. Die Vene, die eine stark entwickelte Endophlebitis zeigt und bei der es uns gelang, Spiro-



chäten nachzuweisen, liegt im subcutanen Fettgewebe, in ein größeres Septum desselben (siehe Bild!) eingebettet.

In der Adventitia sehen wir ein Infiltrat von großen Lymphocyten, das sich aber in abnehmender, jedoch immerhin überall deutlicher Menge ins Fettgewebe, selbst zwischen die Fettzellen und in die benachbarten Bindegewebssepta fortsetzt. Ob Plasmazellen vorhanden sind, ist schwer zu sagen, da uns kein entsprechend gefärbtes Präparat zur Verfügung stand, die Form der Zellen und Kerne würde dafür sprechen, daß solche vorhanden sind.

2. Levaditi-Präparat: Die Intima erscheint gewuchert, sie ist aus jungem Bindegewebe gebildet. Man sieht ferner vergrößerte Fibroblasten, deren Kerne sich sehr scharf abheben. Bekleidet ist sie von vergrößerten Endothelzellen. Das junge gewucherte Bindegewebe der Intima drängt sich auch an zwei Stellen des abgebildeten Venenquerschnittes in die Media hinein, so daß die glatten Muskelfasern an diesen Stellen auseinandergedrängt erscheinen. Die Spirochäten sind nur so weit zu sehen, als dieses junge Bindegewebe reicht, und zwar findet man sie teils einzeln, teils zu Büscheln vereinigt. An den einzelnstehenden sind die Windungen noch ziemlich gut wahrzunehmen. Hier und da sind die Spirochäten mehr gestreckt; außerdem findet man sie zu Büscheln vereinigt, die zum Teil durch ihre Lagerung zu den Kernen der Fibroblasten, das Undeutlichwerden ihrer Konturen, durch die Tendenz, die sie zum Zerbröckeln zeigen, an die Bilder erinnert, die Ehrmann in den peripheren Teilen der Initialskerose, sowie im perivasculären Gewebe der großmakulösen Efflorescenzen, z. T. auch an den Endothelien der Blutgefäße nachgewiesen hat und die zweifellos Phagocytosen darstellen. An einzelnen Stellen folgen die Spirochäten der Richtung der eben in Entwicklung begriffenen Fibrillen des kollagenen Gewebes, eine Erscheinung, die ebenfalls von Blaschko und Ehrmann in der Initialsklerose nachgewiesen wurde. Die letzteren Spirochäten erscheinen in unserer Abbildung mehr im Querschnitt dort, wo sie mehr der Längsrichtung des Gefäßes folgen, in Schräg- und Längsansicht dort, wo sie mehr senkrecht zur Achse des Blutgefäßes verlaufen. Die Endothelien sind proliferiert und gelockert.

In Stümpkes drei Fällen konnten niemals Spirochäten, und zwar weder im Reizserum noch in den excidierten Knoten seines Falles I nachgewiesen werden, und er stellt im Anschlusse an den seinerzeitigen Erklärungsversuch E. Hoffmanns, daß wahrscheinlich ein Staphylokokkus von den Luftwegen oder vom Magendarmkanal aus in die Venen eindringt und eine Venenwandentzündung hervorrufe, die Hypothese auf, daß der durch Lues, Medikamente, Anämie und reduzierten Ernährungszustand in seiner Widerstandsfähigkeit geschädigte Organismus offenbar der Ansiedlung der Staphylokokken in der Venenwand keinen Widerstand entgegensetzen konnte. In unserem Falle spricht gegen die Annahme Stümpkes auch, daß fast gar keine polynucleären Leukocyten im Infiltrate der Periphlebitis zu finden sind.

Dieser Hypothese gegenüber muß nunmehr infolge des positiven Spirochätennachweises in der Venenwand folgende Erklärung als wahrscheinlich angesehen werden:

Infolge der „Spirochätensepsis" führen auch die kleinsten Arterien des Panniculus Spirochäten. Diese wandern zunächst in den Panniculus und dann in die Adventitia der Vene, durchdringen ihre Muscularis und

setzen sich in der Intima fest. Dieser Vorgang ist deshalb wahrscheinlich, weil nach Untersuchungen Ehrmanns die lokale Leukocytose der Adventitia und des Panniculus den älteren Zustand darstellt und die Proliferation des intimalen Bindegewebes den jüngeren Zustand dokumentiert, was ja auch der Spirochätenbefund gerade an diesen Stellen beweist, denn auch in der Sklerose sind die Spirochäten nicht hauptsächlich im Infiltrat gefunden worden, nicht im „Sklerosenmassiv“ (Ehrmann), während sie im proliferierenden Bindegewebe der Sklerosenperipherie reichlich zu sehen sind. Dort wurden auch die Phagocytosen an den vergrößerten Bindegewebszellen nachgewiesen; die Büschelbildungen und das Undeutlichwerden mancher Spirochäten der Intima unseres Falles spricht dafür, daß auch hier Phagocytose stattfand.

Der Umstand, daß diese Form des Exanthemes hauptsächlich an den Unterschenkeln erscheint, läßt sich wohl durch irgendeine infolge der venösen Stase eingetretene Schädigung der Gefäßwand, welche einen Locus minoris resistentiae für das Eindringen der Spirochäten bildet, erklären. Über die Differentialdiagnose zitiere ich den Passus aus Ehrmanns „Diagnostischem Atlas“: Das Erythema nodosum syphiliticum ragt gewöhnlich mehr über das Hautniveau hervor als das Erythema induratum scrophulosorum, manchmal auch mehr als das Erythema nodosum non syphiliticum. Seine Farbe ist dunkelbraun, braunrot oder dunkelviolett, doch selten von so reiner Nuance wie das Erythema nodosum. Es fehlt ihm auch im Beginne die rein rote Farbe des frischen Erythema nodosum und beim Ablauf ist das Farbenspiel weniger ausgesprochen. Bei genauer Untersuchung werden meistens noch andere luetische Erscheinungen zu finden sein. Die Wassermann-Reaktion ist positiv.

Durch den positiven Spirochätenbefund dürfte mithin ätiologisch das Erythema nodosum bei Luetikern als spezifische Manifestation sichergestellt sein; es gibt also wirklich ein Erythema nodosum lueticum, wissen wir doch, daß die Lues verschiedene Dermatosen nachahmen kann, sie tut es im Erythema nodosum lueticum ebenso wie bei den psoriasiformen Syphiliden, dem Lichen syphiliticus und dem Clavus syphiliticus.

Die Wirkung des Jodkali in diesen Fällen erklärt sich wohl wie bei der akuten eruptiven (nach Virchow) luetischen Periostitis im Eruptionsstadium dadurch, daß das Jodkali auf das proliferierte ödematöse Gewebe resorbierend einwirkt.

Literatur.

Blaschko, Die Spirochaeta pallida und ihre Bedeutung für die syphilitischen Krankheitsprodukte, Berl. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 12. — **Buschke**, s. **Riecke**, Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. 1908, S. 586. — **Denecke** und



Gerhard, Fünf atypische Fälle von Erythema nodosum. Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 44. — Ehrmann, S., Über Sklerosenreste und ihre Beziehung zur Syphilisrezidive. Wien. med. Blätter 1898, Nr. 14. — Ehrmann, S., Differentialdiagnostischer Atlas der Hautkrankheiten und der Syphilide. Jena. 1912., S. 229. G. Fischer. — Ders., Weitere Mitteilungen zur Pathologie der Initialsklerose. Wien. dermatol. Ges. 1899. — Ders., Zur Pathologie der Initialsklerose. Verhandl. d. IV. internat. Dermatologenkongr. Paris 1900. — Ders., Zur Pathologie der syphilitischen Initialsklerose des Penis. Diese Zeitschr. **63**. 1903. — Über die Peri- und Endolymphangitis syphilitica. Diese Zeitschr. **81**, 279. 1906. — Gueit, Erythema nodosum und Syphilis. Gaz. des hôp. 1912, S. 962. — Hoffmann, E., Über die Ätiologie und Pathogenese des Erythema nodosum. Dtsch. med. Wochenschr. 1904, Nr. 51. — Janson, Über Erythema nodosum bei Lues secundaria. Dermatol. Zeitschr. 1911, Heft 11, S. 1053. — Levisseur, Frederic, New York, Erythema nodosum syphiliticum. The Journ. of cut. diseas. includ. Syphilis **29**, 1913, Okt. Nr. X, S. 579. — Stümpke, Über die Beziehungen des Erythema nodosum und Lues. Diese Zeitschr. **124**, 671. 1917. — Török, Über das sog. Erythema nodosum syphiliticum. Pester med. chirurg. Presse 1906. — Ullmann, Erythema nodosum. Wien. dermatol. Ges. 1911, zit. nach dieser Zeitschr. 1911, S. 443.

Einige Bemerkungen über das Verhältnis des Lupus erythematodes zur Tuberkulose.

Von

Aage L. Fønss (Kopenhagen).

(Aus Finsens medicinske Lysinstituts Klinik für Hautkrankheiten.)

Als Civatte im Jahre 1907 in den Annales de dermatologie die Resultate seiner Enquête betreffs der Ätiologie des Lupus erythematodes veröffentlichte — eine Enquête, an der zahlreiche hoch angesehene Dermatologen aus den meisten Ländern Europas, sowie aus den Vereinigten Staaten Nordamerikas teilnahmen — wurde die Frage von der Stellung des Lupus erythematodes zur Tuberkulose dahin beantwortet, daß 17 Autoren — darunter 1 aus Deutschland, 3 aus Österreich, 6 aus Frankreich und 1 aus England — daran festhielten, daß der L. e. eine tuberkulöse Krankheit sei, 25 — darunter 10 aus Deutschland, 4 aus Österreich, 2 aus Frankreich und 2 aus England — sprachen sich dagegen aus, 7 meinten, nur einige seien der Tuberkulose zuzuzählen — hierunter fanden sich 1 aus Deutschland, 3 aus Frankreich und 1 aus England), und endlich behielten im ganzen 8 sich ihre Stellung vor, darunter 2 aus Deutschland, 3 aus Frankreich und 1 aus England.

Aus Dänemark nahmen Ehlers und Rasch an der Enquête teil, Ehlers meint, L. e. sei tuberkulöser Natur. Rasch berichtet in seiner später angeführten Statistik, er glaube, es bestehe ein Kausalitätsverhältnis zwischen L. e. und Tuberkulose.

Würde diese Enquête heute wiederholt, so würde sie sicher zu einem etwas anderen Resultate führen.

Gruppe II. — L. e. ist keine tuberkulöse Krankheit — würde vermutlich eine kennbare Abnahme erfahren, während Gruppe I. — L. e. ist eine tuberkulöse Krankheit — einzelne neue unbedingte Anhänger gewonnen hat, wie z. B. so hoch verdiente L. e.-Forscher wie Bloch und Fuchs, sowie Bruusgaard. Doch würde wohl die Mehrzahl Jadassohn, Zieler und Lewandowsky folgend, im Gegensatz zu dem, was 1907 geschah, ihr Votum für den Standpunkt der Gruppe III abgeben (einige Fälle von L. e. sind tuberkulöser Natur), wärhend einzelne skeptische und vorsichtige Naturen sich fortdauernd ihre Stellung vorbehalten würden. Hierbei würde man sich in Frankreich in überwiegendem Grade dem Gedanken von der tuberkulösen Ätiologie



des L. e. anschließen, während die Engländer wohl daran festhalten würden, L. e. rühre von einer Toxämie her[1]).

Aber wenn man nun, sei es auch nur mit bedingtem Recht, sagen kann, die Stellung des betreffenden Dermatologen zur Frage von der Ätiologie des L. e. sei in gewissem Grade davon beeinflußt, welcher Nation er angehöre, so geht hieraus mit Deutlichkeit hervor, daß unser reelles Wissen über die ätiologischen Verhältnisse bei der jedenfalls weit überwiegenden Mehrzahl der L. e.-Fälle auf schwachen Füßen steht. Es würde zu weit führen, wollte man hier eine nur einigermaßen ausführliche systematische Darstellung des Für oder Wieder der Frage des Verhältnisses des L. e. zur Tuberkulose geben[2]).

Hier seien nur die Hauptlinien der Frage ganz summarisch gezogen, wobei ich meine eigenen Untersuchungen und Beobachtungen hinzufügen will, wo ich finde, daß es wert sei, dieselben anzuführen.

Beweise für die tuberkulöse Natur eines Hautleidens sind, wenn wir sie in einer Reihe von fallendem Wert anordnen: 1. direkter Nachweis von Tuberkelbacillen, 2. Nachweis von Tuberkelbacillen durch Einimpfung auf Tiere, 3. Fokalreaktion auf Tuberkulin, 4. typischer histologischer Befund, 5. Kombination mit andern sichern tuberkulösen Hautleiden, 6. Ausschließliches oder überwiegendes Vorkommen bei sicher tuberkulösen Individuen.

I. Der direkte Nachweis von Tuberkelbacillen.

T. B. sind noch nie in den Schnitten von L. e. nachgewiesen worden, wohl aber in einzelnen Fällen in den mit Antiformin behandelten Präparaten (Arndt, Hidaka, Friedländer usw.) und zwar sowohl durch Ziehl-Neelsens als durch Muchs Färbemethode. Es lassen sich indessen gewichtige Einwendungen gegen den Wert der Antiforminuntersuchung machen[3]), so daß diesen Funden keine sichere Beweiskraft beigemessen werden kann. So finden sich z. B. säurefeste Bakterien sowohl im Leitungswasser als auch auf der Haut als Saprophyten und zwar wohl vermutlich besonders in schorfbedeckten Affektionen, wie sie auch der L. e. darstellt, Lykopodiumsporen können den Tuberkelbacillen täuschend ähnlich sehen. Sicherlich sind auch die zahlreichen Mitteilungen über den Nachweis von Tuberkelbacillen im Blute Tuberkulöser wenigstens für einen Teil mit Reserve hinzunehmen. Untersuchungen von Bachmeister und Rueben sowie Göbel haben gezeigt, daß nach Ziehl-Neelsen und Much färbbare Bacillen sich bei gesunden Menschen und Tieren (Kaninchen) fanden.

[1]) Siehe MacLeods Vortrag mit nachfolgender Diskussion in Brit. med. Ass. Juli 1913; Brit. med. Journ. 2, 313 ff., 1913.

[2]) Siehe Jadassohns Darstellung in Mraceks Handb. d. Hautkrankh. 3. 1904; Jadassohns und Ehrmanns Vortrag mit nachfolgender sehr lebhafter Diskussion auf dem 11. Kongreß der XX. deutschen dermatologischen Gesellschaft in Wien (Dieses Archiv. 119, 1. Teil. 1914); Lewandowsky, Die Tuberkulose d. Haut 1916 und Zieler, Hauttuberkulose u. Tuberkulide 1914. Besonders an erster und letzter Stelle finden sich äußerst ausführliche Literaturhinweise.

[3]) Siehe Lewandowsky l. c., S. 9ff.



E. Kahn meint, es handle sich bei einigen der positiven Ziehl-Neelsen-Funde um eine Färbung der isolierten Stromata von roten Blutkörperchen; daß sich bei Tuberkulösen keineswegs selten Tuberkelbacillen im Blute finden, ist ja sicher, nur ist dieser Befund nicht so häufig, wie man nach den Antiforminversuchen schließen müßte.

II. Einimpfung auf Tiere (Meerschweinchen).

Es finden sich im ganzen 7 positive Fälle, 2 von Gougerot (Revue de la Tuberculose 1908, S. 444), 1 von Ehrmann und Reines (Med. Klinik 1908, Nr. 34) und 4 von Bloch und Fuchs (Dieses Archiv. **116**. 1913). Daß die Anzahl der negativen Fälle Legion ist, kann man ruhig annehmen, da Versuche zur Aufklärung des Verhältnisses des L. e. zur Tuberkulose in den späteren Jahren sehr zahlreich unternommen wurden.

Gougerots erster Fall ist eine klinisch typische fixe Form des L. e. im Haarboden mit typischem histologischen Befund. Der übrige klinische Befund des Patienten wird folgendermaßen geschildert: Le malade, agé de quarante-cinq ans, semble indemme de tuberculose. Die Einimpfung auf zwei Meerschweinchen ergab — als die Tiere nach Verlauf von 5 Monaten getötet wurden — daß das eine an einer torpiden Tuberkulose mit Drüsenaffektion (+ T. B.) an der Einimpfungsstelle, und an geringen tuberkulösen Veränderungen in der Leber und Milz litt.

Gougerots zweiter Fall ist sowohl klinisch als auch histologisch von dem typischen Bilde des L. e. abweichend. Er wird geschildert als „Lupus erythemateux fixe vésiculeux et ulcéreux" mit seinem Sitz in der rechten Infraclaviculargruppe. Histologisch zeigte die Affektion kein Anzeichen von Tuberkulose, aber sie unterschied sich vom L. e. durch die Art und Weise, in der die Epidermis reagiert hatte und dadurch, daß sich in der Cutis ein disperses Infiltrat fand. Gougerot klassifiziert den Fall als zu einer von Fournier aufgestellten Übergangsform von L. e. und ulceröser Tuberkulose gehörig. Der Patient starb an Mb. cordis, sonst wird von der allgemeinen Untersuchung des Patienten nur erwähnt, daß die Axillardrüsen an der rechten Seite größer waren als an der linken. Die Sektion wurde nicht vorgenommen. Die Einimpfung auf Meerschweinchen gab eine langsam verlaufende, etwas mehr als im vorigen Fall ausgedehnte Tuberkulose. Dieser zweite Fall von G. ist sicherlich so abweichend von dem gewöhnlichen Bilde des L. e., daß es berechtigt ist, von ihm abzusehen.

Da G.s erster Fall der einzige mit positivem Impfresultat ist, der nicht an andern Stellen des Körpers sichere oder wahrscheinliche Zeichen von Tuberkulose aufwies, so wäre die übrige klinische Untersuchung des Patienten von großer Bedeutung gewesen. Dieselbe ist jedoch, wie wir oben sahen, leider nur ganz summarisch angeführt.

Bei Ehrmann und Reines Fall handelt es sich um einen jungen Menschen mit klinisch und histologisch sicherem L. e. auf beiden Backen und den Lippen, tuberkulösen, bis zu den Supraclaviculargruben reichenden Lymphomen, typischen Tuberkuliden am Gesäß und an den Streckseiten der Extremitäten; auf 1 mg Alttuberkulin allgemeine und Fokalreaktion; Tierversuche geben bei einem Meerschweinchen miliäre Tuberkulose der Lungen, Leber und Milz.

Blochs und Fuchs' Fälle sind mit äußerster Gründlichkeit untersucht und äußerst ausführlich beschrieben.

Fall 1. Bei einer 39jährigen Frau, die wiederholt wegen Halsdrüsenschwellungen operiert worden war (wonach tief eingezogene Narben zurückblieben), und die nun an einer inveterierten zum größten Teil ausgeheilten, jeden-





falls nicht mehr fortschreitenden Lungenspitzentuberkulose ersten Grades und an klinischem und histologisch typischem L. e. discoides der Nase, beider Backen und der linken Schläfe litt, gab die Einimpfung[1]) von der linken Backe auf ein Meerschweinchen nach 3 Monaten ein positives Resultat. Die Patientin starb 3 Monate später an Miliartuberkulose. Keine Sektion.

Fall 2. 30jähriger Mann mit bohnengroßen verschiebbaren Drüsen am Hals und etwa erbsengroßen Cubitaldrüsen auf beiden Seiten, sowie mit papulonekrotischem Tuberkulid an der rechten oberen Extremität. Sein L. e. war eine typisch (klinisch und histologisch) chronische discoide Form, symmetrisch an Nase, Backen und Ohren lokalisiert. Nach Einspritzung von 1 mg Tuberkulin allgem. und Fieberreaktion (Tp. 39), keine Fokalreaktion. Die Impfung von der rechten Backe auf Meerschweinchen gibt nach ca. 6 Monaten sichere Tuberkulose.

Fall 3. 22jährige Frau, die vor 4 Jahren wegen Drüsenschwellungen in beiden Axillen operiert worden war, und die bei der Aufnahme deutlich vergrößerte Drüsen am Hals hatte, besonders an der rechten Seite. Ihr L. e. war eine chronisch discoide Form, die sich auf beide Backen, Nase und Ohren ausgedehnt hatte. Die Einimpfung auf Meerschweinchen gab in der 3. Inokulationsserie ein positives Resultat.

Fall 4. 30jähriger Mann. Es handelt sich um einen Fall von Lupus disseminatus chronicus mit akuten Attaquen, kombiniert mit einem wahrscheinlich tuberkulösen Lungenspitzenleiden (÷ Rasseln) und Poncets Gelenkrheumatismus, sowie Amyloidniere; Allgemeinreaktion und Fokalreaktion des Hautleidens nach 1 mg Alttuberkulin. Die Einimpfung gab in der zweiten Inokulationsserie bei zwei Meerschweinchen ein positives Resultat. Die Einimpfung von Blut des Patienten auf Meerschweinchen gab ein negatives Resultat. Excision zur Einimpfung 7. II. Venenpunktur zur Bluteinimpfung 15. II.

In derselben Arbeit machen Bloch und Fuchs Mitteilung von einer völlig neuen Art und Weise, in der sie versucht haben, die Frage von der Stellung des L. e. zur Tuberkulose zu beleuchten, und zwar dadurch, daß sie zeigen, daß die Efflorescenzen desselben Tuberkelbacillenderivate enthalten können.

Das Verfahren war folgendes: Es wurde ein Extrakt von L. e. plaques hergestellt, und dieser Extrakt, welcher keine corpusculären Elemente enthielt, wurde intradermal auf Patienten verimpft, die ein estarke Tuberkulinüberempfänglichkeit zeigten. Es trat eine positive Reaktion auf in Form einer Papel. Dadurch, daß diese Papel auf eine spätere Tuberkulininjektion reagierte und weder dadurch, daß sie histologisch tuberkuloide Struktur zeigte, wurde es wahrscheinlich, daß der aus L. e.-Efflorescenzen gewonnene Extrakt Tuberkulin enthielt. Der Versuch gelang in 3 Fällen, doch wird ausdrücklich bemerkt, daß er nicht in allen untersuchten Fällen gelang. (Die Zahl dieser Fälle wird nicht genannt.)

Der eine der drei Patienten, von denen der Extrakt stammte, war nachweislich tuberkulös, indem Tuberkelbacillen im Schnitt einer excidierten Halsdrüse nachgewiesen werden konnten, die beiden andern waren vermutlich tuberkulös, da der eine stark vergrößerte Halsdrüsen und ein scharf verlängertes Inspirium über der linken Spitze hatte, und auch beim anderen vereinzelt Rasselgeräusche über der linken Spitze zu hören waren.

Sowohl für diese — übrigens sehr geistreich erdachte — Versuchsreihe als auch für die Meerschweinchenversuche (auch die von Ehrmann und Reines) stammte das Material in allen Fällen von sicher oder vermeintlich tuberkuösen Menschen.

[1]) Bei den Versuchen kamen teils Einimpfung von bis zu erbsengroßen Stücken (also großen Stücken) in die Bauchhöhle, teils Einspritzung von Emulsion des exzidierten Herdes zur Anwendung.



Der Einwand gegen die Beweiskraft der Versuche, auf den Bloch und Fuchs natürlich selbst eingehen, ist, daß sich möglicherweise in dem Zeitpunkt, wo die Excision vorgenommen wurde, Tuberkelbacillen im Blute des betreffenden Individuums fanden, und daß die positiven Inokulationsresultate deswegen nicht zu bedeuten brauchen, daß L. e. eine tuberkelbacillenführende und durch Tuberkelbacillen hervorgerufene Affektion sei, sondern daß es die Tuberkelbacillen des Blutes sind, die bei den Versuchstieren als Ansteckungsquelle gewirkt haben.

In einem Fall (Bloch und Fuchs Fall 4) ist indessen eine Einimpfung des Blutes des Patienten auf Meerschweinchen 8 Tage nach der vorgenommenen Excision negativ ausgefallen.

Selbstverständlich macht dieser Kontrollversuch den Fall 4 sicherer — selbst für den strengsten Kritiker — als die 3 andern Fälle, aber noch sicherer wäre es gewesen, wenn Excision und Venenpunktur in derselben Sitzung vorgenommen worden wären. Diese Bemerkungen wären gesucht und pedantisch, wenn nicht Blochs und Fuchs' positiver Versuch auf dem Hintergrund einer vermutlich außerordentlich großen Reihe negativer Untersuchungen zu betrachten wäre, die im letzten Dezennium, wie man annehmen kann, an zahlreichen Laboratorien vorgenommen, ihres negativen Resultates halber aber nicht publiziert wurden[1]).

III. Histologische Untersuchung.

Die histologischen Veränderungen bei L. e. sind im ganzen wenig charakteristisch[2]). Es sei hier nur hervorgehoben, daß alle[3]) Histologen einig sind, daß sich bei dieser Krankheit nie tuberkuloide Struktur findet.

Darier teilte früher die Tuberkulide in zwei Typen A und B, ersterer mit tuberkuloider Struktur (so z. B. Lichen scrophulosorum), letzterer ohne tuberkuloide Struktur (Lupus erythematodes). Diese Einteilung hat Darier später aufgegeben und meint nun in der deutschen Ausgabe seiner Dermatologie 1913, daß beide Typen zugleich oder nacheinander bei derselben klinischen Form auftreten könnten; dies gelte jedoch nicht vom L. e. Gougerot, dem Lewandowsky (l. c., S. 26) sich anschließt, meint, daß, wenn auch bei sicherer Hauttuberkulose die tuberkuloide Struktur zeitweise fehlen könne, sie doch wenigstens irgendwann nachweisbar sein müsse. Das konstante Fehlen der tuberkuloiden Struktur beim L. e. scheidet ihn also in sehr bemerkenswerter Weise von allen bekannten Formen sicherer Hauttuberkulose.

IV. Fokalreaktion nach Tuberkulineinspritzung.

Die Abschätzung, ob eine Affektion positiv fokal auf Tuberkulineinspritzung reagiert, ist oft eine sehr schwierige Sache.

---

1) In seinen auf dem 3. Kongreß des Nordisk dermatol. Forening 13.—15. Jun 1916 vorgelegten Untersuchungen über L. e. erwähnt Bruusgaard z. B., daß er Einimpfung auf Meerschweinchen mit recht großen excidierten Stücken von 3 Fällen von L. e., die alle fokal auf Tuberkulin reagierten, versuchte, daß jedoch das Resultat in allen 3 Fällen negativ war.

2) Siehe z. B. Paul Haslunds Untersuchungen aus Finsens Lysininstitut über L. e. auf der Schleimhaut des Mundes, Dermatol. Zeitschr. 23, H. 12. 1916.

3) Ehrmann und Reines etwas abweichendem Befunde scheint keine entscheidende Bedeutung beigemessen werden zu können.



Ich habe früher[1]) meine hierhergehörigen Erfahrungen bei 69 Fällen von Lupus vulgaris und 11 Fällen von andren — wesentlich tuberkulösen — Hautkrankheiten auseinandergesetzt und stellte drei Formen der Reaktion bei Lupus vulgaris fest, 1. die typische Form, bei der die ganze suspekte Partie sich lebhaft rot zeigt, eleviert und von einer schwächeren roten Randzone umgeben ist, 2. die noduläre Form, bei der nur einzelne deutliche Knötchen im suspekten Gewebe reagieren — sie fällt natürlich fort, wo es sich um Lupus erythematodes handelt —, 3. die therapeutische Form, wo sich die Reaktion ausschließlich dadurch zeigt, daß die Affektion deutlich im Sinne der Heilung beeinflußt wird.

In einer Reihe von Fällen aber ist die Beurteilung, ob sich Reaktion findet oder nicht, unsicher; die Affektion ist vielleicht etwas röter oder etwas mehr eleviert, die Randzone etwas röter usw. Diese Reaktionen sind, da die Beurteilung hier überwiegend subjektiv ist, korrekt als 4. zweifelhafte Reaktionen zu bezeichnen, dagegen nicht als schwächere Reaktionen. Endlich finden sich 5. die ganz negativen Reaktionen.

Wenn ich nunmehr versuche, die mir bekannten L. e.-Fälle aus der Literatur nach ihren Reaktionsverhältnissen auf Tuberkulin zu gruppieren (wobei jedoch nur die nach Jadassohns Abhandlung in Mraceks Handbuch 1904 mitgeteilten Fälle berücksichtigt werden), so ist eine Sache sicher: in der bei weitem überwiegenden Mehrzahl der Fälle von L. e. wurde keine Fokalreaktion erzielt, die positive Fokalreaktion bei L. e. ist eine Seltenheit.

Nur W. Pick[2]) und Maria Robbi[3]) scheinen größere Reihen von L. e.-Fällen auf eine etwaige Fokalreaktion hin untersucht zu haben. Pick hat in 29 Fällen Tuberkulin in Dosen von $^1/_4$—20 mg eingespritzt, und nur in einem Fall wurde eine Reaktion erzielt, die als „einigermaßen typisch" zu bezeichnen war.

Maria Robbi hat bei 23 Fällen, in denen bis zu 3 mg Tuberkulin angewandt wurde, nur einen Fall von Fokalreaktion, der als „unsicher" zu bezeichnen war, gesehen.

Ich selbst habe in 12 Fällen, in denen bis zu 20 mg Tuberkulin angewandt wurde, zwei Fälle von Fokalreaktion gesehen, wovon der eine als „einigermaßen typisch" an der Grenze zu „zweifelhaft" stehend zu bezeichnen wäre, der andre als vollständig atypisch. Das will also sagen, daß wir im ganzen 64 Fälle von L. e. mit 4 positiven Fokalreaktionen haben; es reagieren also kaum 6%, und von diesen kein Fall vollständig typisch. Zum Vergleich wähle ich meine früher erwähnten Lupus vulgaris-Fälle, deren ich 69 habe. Von

[1]) Dermatol. Zeitschr. 24, Heft 9.

[2]) Die Beziehung der L. e. discoid. z. Tuberkulose mit besonderer Verwertung der Tuberkulinreaktion. Dieses Archiv. 58, 359ff. 1901.

[3]) Statist.-kasuistische und histologische Beiträge zur Lehre von L. e. Inaug.-Dissert. 1910.



diesen reagieren 56 positiv mit sozusagen typischer Fokalreaktion, 9 zeigten eine zweifelhafte Reaktion und 4 reagierten nicht, mit andern Worten etwa 81% sichere Reaktion, etwa 13%, unsichere Reaktion und etwa 6% negative Reaktion.

Abgesehen davon, daß die positive Fokalreaktion bei L. e. selten ist, finden sich Erscheinungen, die ich bei L. e. Efflorescenzen zweier Fälle beobachtet habe, und die in dem einen Falle nur teilweise dem entsprachen, was man bei der typischen Reaktion bei Lupus vulgaris sieht, in dem andern war die Veränderung völlig atypisch. Wir werden also genötigt sein, bei L. e. einen neuen Reaktionsmodus, und zwar die atypische Reaktion einzuführen (siehe das Nähere in der Beschreibung unten). Auch Picks und Robbis Fälle weichen von dem ab, was ich typische Reaktion bei Lupus vulgaris nannte. Bruusgaard betont auch (l. c.), daß sich die kräftigen Reaktionen mit bedeutendem Ödem usw., wie man sie bei Lupus vulgaris sieht, nicht bei Lupus erythematodes finden. Ferner findet sich meines Wissens kein Fall mitgeteilt, wo sämtliche L. e.-Herde reagierten.

Bei 23 polyregionären Lupus vulgaris-Fällen habe ich (l. c.) Reaktion sämtlicher Lokalisationen für dieselbe Dosis 5 mal gefunden, in 15 Fällen reagierte die eine Lokalisation nicht auf die Dosis, welche eine Reaktion in der andern hervorrief, und in 3 Fällen reagierten die verschiedenen Lokalisationen auf verschiedene Dosen.

Weiter ist anzuführen, daß bei Kombination von L. e. mit einer andern sicher tuberkulösen Hautkrankheit (in M. Robbis Fall Lichen scropholusorum, in Kyrles Fall Lichen scropholusorum und Erythema induratum) bei Tuberkulineinspritzung keine Fokalreaktion der L. e.-Efflorescenzen gesehen wurde, wohl aber in den beiden erwähnten Fällen bei dem oder den sicher tuberkulösen Hautleiden.

Bei L. e. kommen also folgende Fokalreaktionsformen in Betracht: 1. typische Reaktion; 2. therapeutische Reaktion; 3. unsichere Reaktion — eine typische „Reaktion“, die so schwach ausgesprochen ist, daß man im ungewissen ist, ob überhaupt fokale Veränderungen vorliegen, und 4. atypische Reaktion, wo man nicht im Zweifel ist, daß fokale Veränderungen vorliegen, wo aber diese atypisch sind; es ist früher betont, daß bei weitem die meisten Fälle von L. e. eine ganz negative Fokalreaktion zeigen.

Eine Einordnung der Mehrzahl der Fälle aus der Literatur unter obige Gruppierung stößt leider auf unüberwindliche Hindernisse, da die näheren Verhältnisse der Reaktion in einer sehr großen Anzahl von Fällen nicht angegeben sind, sondern nur „Lokalreaktion“ oder ähnliches angeführt wird.

In Chaussys Fall (Beiträge zur Klinik und Pathologie des L. e. Inaug.-Diss. 1906) scheint es nicht einmal sicher, daß das, was als Reaktion beschrieben wird,



wirklich die discoiden L. e. — Flecke an sich betraf, da die hochroten Flecke, die nach 5 mg Tuberkulin im Gesicht bei Temp. 39,6° entstehen, ein allgemeines febriles Exanthem gewesen zu sein scheinen.

Ferner ist eine Reihe von Fällen nicht mikroskopisch untersucht, so daß der absolut entscheidende Beweis dafür, daß es sich nicht um einen Lupus vulgaris handelte, nicht geführt sei. Kyrle[1]) hat nämlich von demselben Patienten zwei klinisch unzweifelhafte Lupus erythematodes-Flecke excidiert, den einen von der rechten Seite des Gesichtes, den andern von der linken Seite, und histologisch zeigte der rechtsseitige Fleck, daß Lupus erythematodes vorliege, der linksseitige dagegen zeigte Lupus vulgaris. Dies findet seine Erklärung in dem bekannten Verhältnis, daß der Lupus vulgaris, wenn er als ein Lupus erythematoides auftritt, sich klinisch nicht vom Lupus erythematodes trennen läßt. Aber trotzalledem sind es doch nur reine Ausnahmefälle, daß das, was sich klinisch als Lupus erythematodes präsentiert, es nicht auch wirklich ist.

Wie oben erwähnt, muß man sich zu einer recht großen Reihe von Fällen aus der Literatur etwas reserviert stellen, weil sich die Beschreibung der Reaktionen auf „Lokalreaktion" oder Ähnliches beschränkt. Hiermit sei natürlich nichts darüber gesagt, daß in diesen Fällen keine, vielleicht sogar völlig typische Fokalreaktion bestanden habe, da aber der Verfasser die Reaktion nicht beschreibt, so sind diese Fälle in eine Gruppe für sich zu setzen.

A. Positiv reagierende Fälle, bei denen die Reaktion unvollständig beschrieben ist.

Ullmann[2]) berichtet über einen 34 jährigen Mann mit ausgedehnten, zahlreichen, teilweise schon atrophischen Plaques im Gesicht und vermeintlich tuberkulöser Bronchitis, wo sich nach 3 mg Tuberkulin deutlich allgemeine und Fokalreaktion zeigte mit Besserung nach Ablauf der Reaktion.

Herxheimer[3]) meint einmal einen L. e. gesehen zu haben, der fokal auf Tuberkulin reagierte. Keine nähere Beschreibung.

Ehrmann[4]) berichtet über einen 25 jährigen Mann mit einem disseminierten L. e. im Gesicht, an den Ohren und Lippen, außerdem Drüsenschwellungen vom Nacken über den Hals noch abwärts bis zu den Claviculae reichend und einen papulonekrotischen Tuberkulid auf dem Körper. Auf Alttuberkulin trat eine allgemeine und Fokalreaktion ein.

Ehrmann und Reines Fall wurde früher bei den Inokulationsversuchen angeführt.

Mucha[5]). Es handelte sich um L. e. an den Ohren und im Gesicht, Hinter den Ohren und am Rande der Foci im Gesicht undeutliche knotenförmige (!) Elemente. Deutliche Fokal- und Allgemeinreaktion auf 1 mg Alttuberkulin Tierversuch gaben keine Anhaltspunkte für Tuberkulose. Keine direkte Schilderung der histologischen Untersuchung. Fortgesetzte Tuberkulinbehandlung führte einen deutlichen Rückgang der Affektion herbei.

Ullmann[6]) berichtet über einen 30 jährigen Mann mit einem fast symme-

[1]) Dieses Archiv. **94**, S. 309.
[2]) Monatsheft f. prakt. Dermatol. **44**, S. 291.
[3]) Mitteilung an Civatte l. c.
[4]) Monatsheft f. prakt. Dermatol. **45**, S. 295.
[5]) Dieses Archiv. **79**, S. 1906.
[6]) Wien. klin. Wochenschr. 1909, S. 1179.



trisch lokalisierten Erythema centrifug. auf beiden Backen und multiplen skrofulösen Drüsenschwellungen, seit dem 8. Lebensjahr bestehend. Die Tuberkulinbehandlung führte zu intensiver Allgemeinreaktion und deutlicher Fokalreaktion sowohl des L. e. als auch der Drüsenschwellungen.

Török[1]) berichtet über einen ausgedehnten L. e. von discoider Form im Gesicht. Am Haarboden, an beiden Oberarmen, an den Fingern, am rechten Oberschenkel und Knie lokalisiert. Gleichzeitig finden sich cutane Infiltrate. Nach 3 mg Alttuberkulin Fokalreaktion aller Foci im Gesicht.

B. Typische oder einigermaßen typisch reagierende Fälle.

An völlig typischen Reaktionen habe ich in der Literatur nur zwei finden können, an einigermaßen typisch reagierenden Fällen eine etwas größere Anzahl, nämlich 5, wozu ein eigener Fall kommt. Wenn diese beiden Gruppen zusammengefaßt werden, so geschieht dies, weil es für unberechtigt erachtet werden muß zu verlangen, daß der Lupus erythematodes auf dieselbe kräftige Weise reagieren soll als der sicher tuberkulöse Lupus vulgaris. Wenn nach einer Tuberkulineinspritzung bei einem Lupus erythematodes fokale Erscheinungen auftreten, die nur einige Analogen mit der typischen Fokalreaktion bei Lupus vulgaris zeigen, so wäre eine derartige Reaktion als unzweifelhaft positiv anzusehen und schiene mir deutlich dafür sprechen zu müssen, daß der reagierende Lupus erythematodes tuberkulösen Ursprungs ist. Einwendungen, die gegen die entscheidende Bedeutung der positiven Inokulationsversuche an Meerschweinchen erhoben wurden, lassen sich hier nämlich nicht erheben, wenn die Erscheinungen deutlich in der eigentlichen cutanen Affektion zu beobachten sind. Damit der Fall von entscheidender Bedeutung sein soll, muß jedoch durch die histologische Untersuchung festgestellt sein, daß der reagierende Herd kein Lupus erythematoides, also eine besondere Form des Lupus vulgaris sei. Leider ist, wie man sehen wird, die histologische Untersuchung meines eigenen Falles etwas unvollkommen ausgefallen.

a) Typisch reagierender Fall.

Siebert[2]) berichtet über einen 32jährigen Mann, dessen Hautleiden — ein typisch discoider L. e. — vor 8 Jahren am rechten Ohr begonnen hatte und sich danach über das ganze Gesicht verbreitet hatte. Nach 2 mg Tuberkulin starke Allgemeinreaktion und Fokalreaktion eines einzelnen Herdes mit Schwellung und Rötung auch der Umgebung, ganz wie bei Lupus vulgaris. Nur dieser eine Focus reagierte typisch, die andern reagierten gar nicht oder in weit geringerem Grade. Die Untersuchung eines andern Herdes als des reagierenden ergab nichts, was für Tuberkulose sprach.

Auch der zweite der 4 Fälle von Lupus erythematodes, den Bruusgaard auf dem 3. Kongreß des Nordischen dermatologischen Vereins im Juni 1916 erwähnte — Kongreßbericht S. 57ff. — ist im wesentlichen als typisch zu be-

[1]) Cit. nach Dermatol. Zeitschr. 1912, S. 202.

[2]) Verhandlung der Breslauer dermatologischen Gesellschaft. Dieses Archiv. 79, S. 1906.



zeichnen, jedoch wird nicht erwähnt, daß sich eine Rötung der eigentlichen L. e.-Affektion fand.

Es handelt sich um einen typischen L. e. bei einer 41 jährigen Frau; die Affektion hatte sich 14 Jahre fast unverändert an beiden Backen lokalisiert gehalten. Nach 1/2 mg Tuberkulin trat eine deutliche Schwellung der ganzen befallenen Partie auf mit einer stark hervortretenden lebhaften, etwa 4 mm breiten umgebenden Rötung, auch leichte Temperatursteigerung. Die Fokalreaktion wiederholte sich bei erneuter Injektion von 1 mg Tuberkulin, zweimal, das letztemal mit kräftiger Temperatursteigerung (39,2°). Die mikroskopische Untersuchung der eigentlich reagierenden Affektion ergab kein Zeichen von Tuberkulose. Die Impfung auf Meerschweinchen ergab ein negatives Resultat. Nach der dritten Tuberkulininjektion trat eine Dissemination des L. e. auf. (Siehe Näheres unten.)

b) Einigermaßen typisch reagierende Fälle.

Im Schonnefelds-Fall[1]) handelte es sich um einen L. e. des Gesichts — in typischer Schmetterlingsform. — An der Unterlippe fanden sich Schorfe, Rhagaden und Narben. Tuberkulose ließ sich nicht nachweisen. Alle befallenen Stellen reagierten auf 1/5 mg Tuberkulin mit lebhafter Röte und umgebender Röte. Die histologische Untersuchung wird nicht erwähnt.

C. A. Hoffmann[2]) berichtet über eine 55 jährige Frau, die im Alter von 15—16 Jahren eine Drüsenoperation durchgemacht hatte und die nun seit 4 Jahren einen ausgedehnten L. e. im Gesicht hatte — in Schmetterlingsform. Am Haarboden, Narben mit Telangiektasien, auf den Vorderarmen und an den unteren Extremitäten typisch discoide Form. Nach 5 mg Tuberkulin wurde eine handflächengroße Partie am linken Unterarm deutlich rot, stark infiltriert und schmerzhaft; sie fühlte sich fest und heiß an. Etwas Röte an den erkrankten Partien des Gesichts. Nach 1 dmg deutlich stärkere Rötung der befallenen Teile des Gesichts und erneute Reaktion am linken Unterarm. Keine mikroskopische Untersuchung der reagierenden Partien, dagegen zeigte eine Excision aus dem rechten Unterarm keine Anzeichen von Tuberkulose.

Bruusgaard (l. c.) berichtet über 3 hierher gehörige Fälle (Nr. 1, 3 und 4 der von ihm auf dem Kongreß des Nordischen dermatologischen Vereins erwähnten Fälle).

Im ersten Fall (Nr. 1) handelte es sich um eine 25 jährige Frau, deren L. e. 13 Jahre lang bestand. Die Affektion wird als ein typisches Erythema centrifugum bezeichnet, das sich auf die Nase und beide Backen erstreckt. Es fand sich eine Schwellung der submaxillären Drüsen auf beiden Seiten. Nach 1 mg Tuberkulin-Fokalreaktion der Gesichtsaffektion, die in starker Rötung und ödematöser Infiltration besteht, besonders ausgesprochen in der Randzone, sowie über der Nase Temperatur 38,5°. 14 Tage nach der Injektion wurde die Patientin entlassen. Kurze Zeit später Dissemination des Prozesses (siehe unten). Keine Mikroskopie der reagierenden Partie. In den später auftretenden disseminierten Flecken kein Anzeichen für Tuberkulose.

Im zweiten Fall (Nr. 3) war es ein in einzelnen Herden narbenartiger L. e. im Gesicht und an den Ohren eines 19 jährigen Mannes, der reagierte. Es fand sich auch hier Adenit. submaxillaris duplex. Nach 2 mg Tuberkulin starke Fieberreaktion (40°) und Fokalreaktion, indem die Flecke auf den Backen eine starke Hyperämie zeigten, aber weder Schwellung noch Ödem, dagegen deutliche Schwellung der Efflorescenzen an den Ohren. Die mikroskopische Untersuchung (es wird

[1]) Wissenschaftliche Vereinigung am städtischen Krankenhaus zu Frankfurt a. Main, 2. II. 1910. — Münch. med. Wochenschr. 1910, S. 937.

[2]) Charité-Annalen 1911. S. 575.



nicht erwähnt, wo die Excision vorgenommen wurde, vermutlich aber im Gesicht) zeigte kein Zeichen von Tuberkulose. Die Impfung auf Meerschweinchen (Gesichtsherd) ergab ein negatives Resultat.

Der dritte reagierende Fall (Nr. 4) betraf eine 39jährige Frau, die ein Drüsenleiden gehabt hatte, und die nun einen L. e. hatte, der im Gesicht lokalisiert war, sowie einen narbenartigem Fleck im Nacken. Nach 0,75 mg Tuberkulin Allgemein- und Fieberreaktion (Temperatur 39,1°), sowie Fokalreaktion, die sich als intensiv blaurote Rubor zeigte mit einer unverkennbaren Infiltration sämtlicher Flecke. Die histologische Untersuchung wird nicht erwähnt. Im Anschluß an die Erörterung eines negativ reagierenden Falles erwähnt B., daß er im Laufe der Jahre mehrere Fälle von L. e. gesehen habe, die nicht fokal reagierten, und Fälle, die weder fokal noch allgemein reagierten.

Selbstverständlich haben so hübsch untersuchte und beschriebene positive Fälle wie die, welche B. vorlegt, eine ganz besondere Bedeutung, es ist aber wirklich auch von großer Bedeutung zu erfahren, in wie vielen Fällen die Reaktion negativ ausgefallen ist, weswegen es zu bedauern ist, daß B. nicht zahlenmäßig die Anzahl von negativen Fällen angibt, welche er hatte. Ohne daß sämtliche Fälle — negative wie positive — angeführt werden, bekommen wir nämlich kein unretouchiertes Bild von dem Verhältnis des L. e. zum Tuberkulin.

In meinem eigenen Fall (Krankengeschichte 1) handelte es sich um eine 35jährige Frau, in deren Anamnese sich keine Auskünfte über Ansteckung von Menschen oder Vieh fanden. Im Alter von 15 Jahren eine operativ behandelte Affektion (Drüsenleiden ?) in der r. Axilla. Keine nachweisbaren Drüsenschwellungen. Der L. e. besteht seit 2 Jahren, wurde vor 1 Jahr mit Chloräthyl behandelt, in der letzten Zeit soll sich das Leiden etwas gebessert haben. 15. II. 1913. Am Nasenrücken, über die Spitze und besonders den rechten Nasenflügel sich anschließend, findet sich ein zusammenhängender Herd $4^1/_2$—5 cm. Die Ränder sind ziemlich tiefrot, aber nicht erhöht. Der größte Teil ist von grauschwarzen festhaftenden, nicht sonderlich dichten Schuppenmassen bedeckt, die sich deutlich an die erweiterten Follikeln knüpfen. Kaum narbenartige Veränderungen, an einzelnen Stellen aber eine Andeutung von Gefäßerweiterung. Wo die Schuppenmassen die Affektion nicht decken, sind die Follikeln mit schwarzen Hornpfropfen verstopft. Vestibula frei. Rhinit. sicca. ant. sin. 2 dmg Tuberkulin, hiernach keine Reaktion.

17. II. 1 mg Tuberkulin. Keine Fokalreaktion. Temperaturreaktion 39,2°.

20. II. 2 mg Tuberkulin.

21. II. Keine Fokalreaktion. Erbsengroßes empfindliches Stichinfiltrat. Temperatur 38,6°.

22. II. Gestern nachmittag merkte die Patientin ein Jucken in der Affektion, was sie sonst nie hatte. Es findet sich ganz deutlich eine Rötung um die Affektion herum, am stärksten auf einem 12 mm breiten Gürtel an der rechten Seite, kleiner in der Mitte und gar nicht an der linken Seite. Der Fleck an sich auch etwas röter als früher. Keine Elevation.

Im Jahre 1913 wurde die Patientin wiederholt mit Gefrieren mit Kohlensäureschnee mit recht guter Wirkung behandelt. Am 17. II. reist die Patientin nach Hause und kommt wieder am 19. II. 1914, und es wird nun eine kennbare Verschlimmerung konstatiert, indem sich die Affektion über fast die ganze Nase, auch die Unterseite des Septum verbreitet hat, nur die Nasenwurzel und der hintere Teil der Alae sind frei. Ziemlich starke Narbenbildung (nach der Behand-



lung). Drüsenschwellung wird nicht erwähnt. Die Patientin wurde wiederum mit CO_2 mit guter Wirkung behandelt. 18. VII. 1914 wird notiert: Von der Clavicula bis zum Rande des Cucullaris auf der rechten Seite findet sich eine fast faustgroße Drüsenschwellung, die Drüsen einzeln faßbar, jedoch miteinander zusammenhängend. Die Patientin gibt an, daß sich das Drüsenleiden in den letzten 3 Monaten entwickelt habe.

Während der Behandlung heilen freilich die behandelten Partien einigermaßen aus, die Affektion aber verbreitet sich ständig am Rande. Am 22. III. 1915 erscheint die ganze Nase narbenartig, mit einzelnen erythematösen Flecken an der rechten Seite, und die Narbenbildung erstreckt sich etwas über die rechte Backe. Am 22. III. wird mit der Röntgenbehandlung der Drüsenschwellung begonnen, die etwa 12×3 cm beträgt und sich vom Kiefer abwärts erstreckt, die größte Drüse am Kieferrande ist hühnereigroß. Die Röntgenbehandlung wird am 12. V. wiederholt.

Am 17. VII. ist der Zustand des Hautleidens im ganzen gut, es findet sich nur ein erbensgroßer erythematöser Fleck an der rechten Seite der Nase. Im Jahre 1916, in dem sich die Drüsenschwellung während der Röntgenbehandlung beständig verringert, hält sich fortgesetzt eine geringe Affektion an der rechten Seite der Nase. Am 11. IV. 1917 findet sich nichts mehr auf der rechten Seite außer einer atrophischen Narbe, auf der linken Seite der Nase ein linsengroßer Herd, der von einem festsitzenden Schorf bedeckt ist. Hinter dem rechten Kieferwinkel findet sich eine pflaumengroße Drüse, unter dem Kieferrande eine kleinere.

Der linsengroße Herd wird exzidiert und zeigt eine normale Hornschicht, einzelne Horncysten, ziemlich viel banale Infiltration im Chorion, keine Atrophie und im übrigen nichts Abnormes. Das excidierte Stück war zu klein, um mit Sicherheit eine Diagnose zu gestatten.

Ob man die Reaktion als unsicher oder einigermaßen typisch bezeichnet, ist natürlich bis zu gewissem Grade Geschmacksache. Wenn ich mich für das letztere entschieden habe, so rührt das daher, daß sich außer den wahrgenommenen Erscheinungen zugleich subjektive finden, indem die Patientin spontan ein Jucken in der Affektion angab, das sie nach der vorausgegangenen Injektion nicht hatte, trotzdem die Temperaturerhöhung früher größer war. Aber außer der positiven Fokalreaktion bietet diese Krankengeschichte einen andern Punkt von Interesse. Der L. e. der Patientin scheint sich gleichzeitig mit der Drüsenschwellung am Halse verschlimmert zu haben. Leider wurde die Patientin nur lokal untersucht und zwar am 19. II., als die Verschlimmerung ihres L. e. konstatiert wurde, und die Drüsenschwellung — die damals sehr bedeutend war — findet sich am 18. VII. zuerst beschrieben, war aber damals schon 3 Monate lang von der Patientin selbst bemerkt worden. Es ist also als wahrscheinlich zu betrachten, daß die Drüsenschwellung schon im Februar in Entwickelung begriffen war. Auch scheint in den L. e. der Patientin erst relative Ruhe gekommen zu sein, als ihre Glandelschwellung infolge der Behandlung abgenommen hatte; als die Patientin zuletzt beobachtet wurde, war jedoch weder ihre Drüsenschwellung noch ihr L. e. ganz verschwunden. Wenn sich das Leiden bei L. e.-Patienten nachweisen lassen, handelt es sich meist um tuberkulöse Drüsenschwellungen (siehe z. B. Robbi l. c.). Von besonderem Interesse und besonderer Bedeutung aber ist es, wenn sich konstatieren läßt, daß der L. e. in einem Abhängigkeitsverhältnis zum Drüsenleiden zu stehen scheint, so daß die Hautaffektion schwindet, wenn die Drüsen exstirpiert oder auf andre Weise zum Schwinden gebracht werden. Ein solches Verhältnis scheint bis zu einem gewissen Grade in meinem Falle zu bestehen, jedoch bei weitem nicht so deutlich, wie in Delbancos Fall.

Delbanco[1]) berichtet über einen 14jährigen Knaben mit L. e. und tuberkulösen Lymphomen unter dem Angulus. Tierversuche hatten positiven Erfolg mit dem Einimpfen der Lymphome, negativen mit dem Einimpfen von L. e. Nachdem die Lymphome 2 Jahre vorher durch Operation entfernt waren, schwand der L. e. des Patienten und er gedieh. Vor $^1/_2$ Jahr ein neuer Ausbruch des L. e. unter gleichzeitigeem Hervorwachsen enormer tuberkulöser Drüsenmassen an der linken Seite des Halses. Trotzdem die Drüsen entfernt wurden, zeigte sich keine Veränderung des Hautleidens. Einen ähnlichen Fall teilen Bender und Pospelow mit (siehe bei Zieler. S. 389).

C. Therapeutische Reaktion.

Eine rein therapeutische Reaktion, die sich ausschließlich dadurch zeigt, daß das Leiden im Sinne der Heilung beeinflußt wird, habe ich nicht erwähnt, gefundeen oder selbst beobachtet.

Ullmann (l. c. 1) erwähnt einen Fall, wo im Anschluß an nicht näher beschriebene Fokalreaktion eine Besserung der Affektion eintrat. Muchas Fall (l. c.) gehört nicht hierher, indem er nach der auch nicht näher beschriebenen Fokalreaktion zur Tuberkulinbehandlung überging, die einen fortgesetzten Rückgang der Affektion herbeiführte.

D. Unsichere Reaktion.

Ich bin nicht davon überzeugt, daß nicht einige der nicht näher beschriebenen Fokalreaktionen hierher gehören, kann aber natürlich in dieser Richtung nichts Sicheres sagen. Als Beispiel einer unsicheren Fokalreaktion erwähne ich Robbis Fall (l. c.).

Es handelte sich um eine 19jährige Frau, die vor 2 Jahren wegen tuberkulöser Drüsenschwellungen am Hals operiert worden war und sich im Nov. 1906 mit einem $1^1/_2$ Jahr alten discoiden L. e. einfindet, der im Gesicht und auf der rechten Hand verbreitet ist. Keine deutliche Fokalreaktion (Steigerung bis zu 2 mg).

Im Jan. 1907 wurde die Patientin wieder aufgenommen. Es fand sich nun eine verbreitete discoide Affektion beider Füße und beider Hände. Nach 1 mg Tuberkulin (20. I.) trat eine Fokalreaktion (23. I.) ein, die sich ausschließlich durch Rötung der Efflorescenzen, besonders an der l. Hand und am l. Fuß zeigte. Am 21. I. war die Temperatur 39°. Die histologische Untersuchung wurde im Dezember (also 1 Monat vor der Fokalreaktion) von der rechten Backe vorgenommen und zeigte kein Zeichen von Tuberkulose.

Robbi schreibt selbst, man müsse ein großes Fragezeichen hinter die „positive Reaktion" setzen.

E. Atypische Reaktion.

Ich habe folgenden Fall (Krankengeschichte 2) bei einem 9jährigen Mädchen beobachtet, in deren Familie und Umgebung sich keine Tuberkulose fand; mit Ausnahme von Mikropolyadenit cervical et inguinal, auch außer der Hautaffektion nichts Krankhaftes an der Patientin selbst.

Ihr L. e. hatte 2 Monate lang bestanden, trug den Charakter eines Erythema centrifugum, über der Nase ($2 \times 2^1/_2$ cm), rechten Backe (7×4 cm), linken Backe (6×4 cm) mit einzelnen kleineren Flecken im Gesicht und an den Ohren.

[1]) Verhandlung d. 79. Vers. deutscher Naturforscher und Ärzte. 1907. Dieses Archiv. 88.

Nach 1 mg Tuberkulin 23. VIII. klagte die Patientin spontan über Jucken und am 24. VIII. fand sich eine deutliche Exsudation am Rande der großen Affektion an der rechten Backe mit zungenförmigen Ausläufern von 3—6 mm Breite. An der linken Backe ähnliche, jedoch schwächere Erscheinungen, und auch ein Fleck auf der Stirn zeigte Exsudation am Rande. Sonst absolut nichts. Höchste Temperatur 38°. Am 26. VIII. 5 mg, keine Fokalreaktion. Höchste Temperatur 37,6°. Am 28. VIII. 10 mg Tuberkulin. Höchste Temperatur 37,8°. Am 30. VIII. sieht man wieder eine ähnliche Randaffektion der Flecke auf den Backen mit einer mehrere mm breiten Exsudationszone. Abgesehen von leichtem Erbrechen nach der Injektion von 5 mg hat die Patientin sich bei den Injektionen völlig wohl befunden; nur unbedeutende Stichreaktion. Etwa 3 Jahre später sah ich die Patientin wieder, alles war spurlos verschwunden; es war nur eine ganz indifferente Behandlung (Zinkpasta) zur Anwendung gekommen.

Da die Erscheinungen nach erneuter Tuberkulininjektion wieder auftreten, so sind sie wohl als eine Art Fokalreaktion aufzufassen. Diese Reaktion aber ist völlig abweichend von allem, was man sonst bei Lupus erythematodes oder Lupus vulgaris unter Fokalreaktion versteht. Nebenbei darf vielleicht die kleine therapeutische Bemerkung gemacht werden, daß durch den Fall hübsch illustriert wird, wie wichtig es ist, bei diesen rein erythematösen, akut entstehenden Formen des L. e. (Erytheme centrifuge Brocq), eine ganz indifferente Behandlung anzuwenden. Jede eingreifende Therapie, auch CO_2, kann nur dazu beitragen, daß sich eine Narbenbildung zeigt. Dies geschah z. B. bei dem unter „negativen Reaktionen" erwähnten $3^1/_2$jährigen Knaben, der ein einigermaßen entsprechendes Leiden hatte, das jedoch nicht so frisch war und früher anderswo behandelt worden war.

F. Negative Reaktion.

In 10 von 12 Fällen war, wie erwähnt, die Fokalreaktion völlig negativ. In 3 dieser Fälle handelte es sich um L. e. vom Typus des Erythema centrifugum, und zwar erstens bei einem $3^1/_2$jährigen Knaben (Schlußdosis 2 mg, höchste Temperatur 39,1°), zweitens bei einem 15jährigen Knaben (Schlußdosis 10 mg, höchste Temperatur 38,6), drittens bei einem 34jährigen Mann (Schlußdosis 5 mg, höchste Temperatur 40,2°). Die anderen Fälle waren alle fixe Formen. Von diesen war der erste Fall bei einem 63jährigen Mann (Schlußdosis 20 mg, höchste Temperatur 39,1°), der zweite bei einer 18jährigen Frau (Schlußdosis 20 mg, höchste Temperatur 39°), der dritte bei einer 21jährigen Frau (Schlußdosis 10 mg, höchste Temperatur 38,8°), der vierte bei einer 25jährigen Frau (Schlußdosis 20 mg, höchste Temperatur 39,2°), der fünfte bei einer 25jährigen Frau (Schlußdosis 5 mg, höchste Temperatur 38,4), der sechste bei einer 35jährigen Frau (Schlußdosis 10 mg, die Temperaturkurve ist abhanden gekommen) und endlich der siebente bei einer 41jährigen Frau (Schlußdosis 20 mg, höchste Temperatur 39,4°).

Trotzdem eine äußerst hohe Dosierung, in 4 Fällen 20 mg, in 3 Fällen 10 mg, in 2 Fällen 5 mg und in 1 Fall 2 mg angewandt wurde, findet sich in keinem Falle fokale Reaktion. Abgesehen von vorübergehendem Unwohlsein hatte keiner der Patienten von der Injektion einen Schaden; trotzdem ist es nicht zu empfehlen, eine zu hohe Dosierung zu gebrauchen (siehe meine früher angeführte Arbeit



über die Fokalreaktion bei Lupus vulgaris), außerdem aber kommt hinzu, daß, wie wir gleich hören werden, bei Lupus erythematodes eine Dissemination des Leidens in unmittelbarem Anschluß an Tuberkulininjektion gesehen wurde.

Disseminiertes Auftreten der L. e.-Flecke im Anschluß an Tuberkulineinspritzung. Fälle dieser Art sind von Mac Kee, E. Hoffmann (Ruete) und Bruusgaard beschrieben.

MacKees Fall, über den in der New Yorker medizinischen Akademie vom 7. II. 1911 berichtet wurde, war mir nur in einem summarischen Referat in diesem Archiv **112**, S. 550 zugänglich. Es handelte sich um eine 20jährige Frau mit 4 L. e. auf dem behaarten Teil des Kopfes. 14 Tage nach einer Tuberkulineinspritzung traten Foci des L. e. auf der Nase und dem Handrücken auf. Nach dem kurzen Referat ist der Fall nicht weiter zu taxieren.

In E. Hoffmanns Fall (in aller Kürze von Hoffmann selbst in der Niederrhein. Gesellsch. f. Natur u. Heilkunde, Bonn 20. I. 13, — Deut. med. Wochenschr. 1913, S. 530—31, sowie äußerst ausführlich von Ruete, Dermatol. Zeitschr. 1916, S. 513ff. mitgeteilt) trat bei einer 22jährigen Frau im Anschluß an $^1/_{100}$ mg Tuberkulin, das am 22. X., freilich lokal in die befallene Partie der linken Backe, gegeben wurde, am 25. X. unter der Temperatur 39,4° ein äußerst heftiges polyformes Erythem (L. e. akut) mit schwerer Störung des Allgemeinbefindens und Temperaturerhöhung ein. An der Einspritzungsstelle starke lokale Reaktion. Der L. e. der Patientin war keine allgemeine fixe Form. 4 und 2 Wochen vor der Aufnahme zeigte sich eine akute Dissemination des Leidens, und bei der Aufnahme war es auf die Nase, beide Backen, die Ohren, beide Hände und Füße und die Schleimhaut des Mundes übergegangen. Die Injektion wurde also in einem Zeitpunkt gegeben, wo das Leiden der Patientin in starker Unruhe war. Daß die Patientin im Anschluß an die Tuberkulineinspritzungen einen starken Ausbruch des L. e. akut bekam, steht fest. Wenn jedoch berücksichtigt wird, daß die Patientin zwei disseminierte Ausbrüche 2 und 4 Wochen vor der Injektion hatte, scheint es berechtigt zu sein zu fragen, ob es sich um ein „Propter" und nicht vielmehr um ein „Post" handelt. Der Fall ist natürlich histologisch untersucht. Außer einer geringen Drüsenschwellung hatte die Patientin kein Zeichen von Tuberkulose.

Bruusgaard (l. c. Krankengeschichte 2). Der Fall bekommt dadurch eine besondere Bedeutung, daß er einen Patienten betraf, dessen Leiden sich fast 14 Jahre lang unverändert hielt. Der Patient ist früher erwähnt als ein Beispiel für einen L. e.-Fall mit einer sozusagen typischen Fokalreaktion. Patient bekam 3 Tuberkulininjektionen. Nach der letzten fühlte sich der Patient mehrere Tage hernach sehr krank und matt, und 6 Tage nach der Injektion trat ein akuter Ausbruch der L. e.-Efflorescenzen an Fingern und Zehen, Kinn und Hals ein, einige Tage später auch ein Ausbruch an der Volarseite beider Unterarme. Während dieser Ausbrüche war der Allgemeinzustand schlecht, der Patient magerte ab und die Temperatur erreichte mehrmals 40°.

Ähnliche Erscheinungen wie die hier beschriebenen können bei einem lange stationären L. e. ohne nachweisbare Veranlassung auftreten, und natürlich läßt sich auch hier behaupten, daß es sich um ein „Post" und nicht um ein „Propter" handelt. Diese Erklärung für diesen Fall aber scheint zu gesucht zu sein, und es ist wahrscheinlicher, daß die Tuberkulineinspritzung wirklich den akuten Ausbruch veranlaßt habe, und daher ist dieser Fall nicht nur bedeutungsvoll als Beispiel



für einen L. e. von vermeintlich tuberkulöser Natur, sondern er mahnt auch in hohem Grade zur Vorsicht bei der Dosierung von Tuberkulin bei L. e.

V. Kombination mit sicher tuberkulösem Hautleiden.

Da die Schlüsse, welche man aus diesem und dem folgenden Abschnitt ziehen kann, nur einen in hohem Grade bedingten Wert haben, da uns das Vergleichsmaterial fehlt, so werden diese beiden Abschnitte sehr kurz behandelt werden. Das Vergleichsmaterial müßte für diesen Abschnitt wohl aus Zahlen bestehen, die zeigen, wie oft eine andere tuberkulöse Hautkrankheit mit einer sicher tuberkulösen (z. B. Lupus vulgaris) kombiniert vorkommt und wie oft eine tuberkulöse Hautkrankheit mit einem sicher nichttuberkulösen Hautleiden sich vergesellschaftet.

Besonders bei Zieler (l. c.), aber auch bei Lewandowsky (l. c.) und bei Ruete (l. c.) findet sich eine ausführliche Literaturangabe betreffs des Vorkommens sicher tuberkulöser Hautkrankheit bei L. e. In 4 Fällen handelt es sich um Lupus vulgaris, ferner um Lichen scrophulosorum, Erythema induratum und vor allem um papulonekrotische Tuberkulide. Es scheint hier berechtigt zu sein, darauf aufmerksam zu machen, daß sich die folliculäre disseminierte Form des L. e. sehr wohl mit abortiven Formen papulonekrotischer Tuberkulide verwechseln läßt, oder vielmehr, die beiden Krankheiten lassen sich nicht, jedenfalls bei rein klinischer Untersuchung nicht, voneinander unterscheiden. Dies wird z. B. von Rasch hervorgehoben (Die Krankheiten der Haut 1909, S. 97).

Trotzdem läßt sich nicht in Abrede stellen, daß die Zahlen für ein Zusammentreffen vielleicht so groß geworden sind, daß diesen Zahlen eine relative Bedeutung beizumessen ist als ein Ausdruck dafür, daß L. e. in gewissen Fällen in näherer Verbindung zur Tuberkulose steht.

Wie früher erwähnt, hat u. a. Delbanco über einen Fall berichtet, in dem es unzweifelhaft zu sein schien, daß ein Abhängigkeitsverhältnis zwischen dem L. e. des Patienten und seinen tuberkulösen Halsdrüsenschwellungen bestände — auch ich habe einen derartigen Fall (Krankengeschichte Nr. 1), jedoch bei weitem nicht so deutlich ausgesprochen wie Delbanco, beobachtet. Außerdem aber finden sich Krankengeschichten referiert (Lewandowsky erwähnt Fälle von Darier, de Beurmann und Laroche), wo sich ein L. e. in Narben entwickelte, die von tuberkulösen Drüsen oder Gelenkleiden herrührten.

Ein hirhergehöriger eigner Fall sei kurz erwähnt.

Krankengeschichte 3. 63jähriger Mann, der als Kind eine Drüsenschwellung mit Perforation auf der rechten Backe gehabt hatte. Seine Tochter, die in seinem Heim wohnte, war an Tuberkulose gestorben, als der Patient 47 Jahre alt war. Als er anfangs der Fünfziger war, entwickelte sich ein L. e. an der Stelle



der rechten Backe, wo die Drüse seinerzeit perforiert war. Es findet sich nun, wo der Patient 63 Jahre alt ist, eine 4 × 4 cm große Affektion auf der rechten Backe, wesentlich narbenartig, jedoch etwas infiltriert, auch etwas Röte und festsitzender Schorf.

VI. Vorkommen bei Tuberkulösen.

Wie Lewandowsky betont, vermißt man auch hier ein unter gleichartigen Gesichtspunkten gesammeltes Vergleichsmaterial, das teils uns Auskünfte darüber geben würde, wie häufig sich positive tuberkulöse Daten, z. B. Disposition Pirquet bei anscheinend normalen Individuen finden, teils, wie häufig sich tuberkulöse Daten bei Patienten mit anderen Krankheiten kombiniert findet. Die gefundenen Zahlen für das Vorkommen der Tuberkulose bei Patienten mit L. e. haben schon aus diesem Grunde nur einen begrenzten Wert, ferner variieren sie so außerordentlich stark, daß keine gleichartigen Gesichtspunkte zugrunde gelegt worden sein können, als sie eingesammelt wurden. Einige Zahlen seien ohne weitere Kommentare angeführt.

Von 43 Fällen findet Pick (l. c.) 42%, die für Tuberkulose positive Daten ergaben, während die 58% negative Daten haben.

Ullmann (Verhandl. d. Wien. dermatol. Gesellsch. 21. Nov. 1906. Dieses Archiv 87, S. 430) hat in 28 Fällen von L. e. 23 positive, also 80%. Rasch (l. c.) findet bei 32 Patienten der Privatpraxis 9 Tuberkulöse, während 19 Jahr für Jahr einer tuberkulösen Ansteckung stark ausgesetzt waren, und nur bei 4 sich kein Verhältnis zur Tuberkulose nachweisen ließ, d. h. also 87½% mit positiven Tuberkulosedaten. Maria Robbi (l. c.) hat von 87 Patienten mit L. e. 52% mit Anhaltspunkten für Tuberkulose, 48% ohne solche. Werden Robbis Fälle in zwei Gruppen geteilt, von denen die eine aus Hospitalspatienten (57), die andere aus privaten Patienten (Jadassohns Klientel) (30) besteht, so bekommt man für die erste Gruppe 57,9% mit tuberkulösen Daten, für die zweite 40%, also ein höherer Tuberkuloseprozentsatz bei den armen L. e.-Patienten als bei den bessergestellten. Die armen haben ja, da sie auf Grund kleiner und schlecht eingerichteter Wohnungen einer Ansteckung stärker ausgesetzt sind, überhaupt mehr Tuberkulose als die besser gestellten. Endlich finden Sequeira und Balean (zitiert nach Lewandowsky, S. 237) nur 18% mit Anhaltspunkten für Tuberkulose.

Die Zahlen stammen freilich aus verschiedenen Ländern, der Sprung von 18% (England 1912) bis 87½% (Dänemark 1907) aber ist auch so groß, daß man sich nur Lewandowsky anschließen kann, wenn er dazu auffordert, daß neue Zahlen unter ganz gleichartigen Gesichtspunkten eingesammelt werden. Es scheint auch nicht unmittelbar einleuchtend zu sein, weswegen sich 80% Tuberkulose bei den L. e.-Patienten in Wien finden (Ullmann 1906), aber nur 42% bei derselben Art von Patienten in Breslau (Pick 1901) und 52% in Bern (Robbi 1910).

Als einen bescheidenen eigenen Beitrag zur Diskussion über das Vorkommen der Tuberkulose bei Patienten mit L. e. darf ich vielleicht zum Schluß ganz summarisch einige Tuberkulintiterbestimmungen anführen, die seinerzeit ausführlich in Hospitalstidende Nr. 12—13, 1914, mitgeteilt wurden. Wie man sehen wird, findet sich hier ein Vergleichsmaterial verschiedener Art, indem in der Arbeit Resultate



quantitativ ausgeführter Tuberkulinimpfungen bei folgenden Krankheiten und Krankheitsgruppen mitgeteilt werden: Lupus vulgaris, Tuberculosis pulmonum, sonstige tuberkulöse Erkrankungen, Lupus erythematodes und nichttuberkulöse Erkrankungen. Aus Rücksicht auf den besonderen Zweck der Untersuchungen wurden gleichzeitige Impfungen sowohl mit humanem als auch mit bovinem Tuberkulin angewandt, was in dem Zusammenhang, in welchem die Resultate hier angeführt werden sollen, natürlich ohne Bedeutung ist. Es wurde ferner die Titerbestimmung nach Ellermann und Erlandsen angewandt (siehe Deutsch med. Wochenschr. 1909, Nr. 10 und Beitr. z. Klinik d. Tub., Bd. 14, S. 1. 1909). Wie ich in dieser Arbeit und in einer späteren „Die Klinik der genauer bakteriologisch untersuchten Lupus vulgaris-Fälle" (Hospitalstidende Nr. 51 u. 52, 1918) entwickelte, geht meine Anschauung dahin, daß die Tuberkulintiterbestimmung vielleicht einen gewissen Wert hat, wenn sie für Gruppen von Krankheitsfällen ausgeführt wird, während verschiedene Fehlerquellen (siehe die angeführten Arbeiten) zu stark eingreifen, um diesen Impfungen einzelnen Krankheitsfällen gegenüber Bedeutung zu geben. Deswegen mußten 32 Fälle aus meinen in Hospitalstid. 1914 veröffentlichten Untersuchungsreihen ausgeschieden werden.

Die Durchschnittstiter waren für die verschiedenen Gruppen folgende, indem unter Th. der Titer für die Impfung mit Menschentuberkulin, unter Tb. der Titer für die Impfung mit Viehtuberkulin zu verstehen ist: für Lupus vulgaris Th. 1233 (40 Fälle), Tb. 640 (149 Fälle), für Lungentuberkulose Th. 299 (62 Fälle), Tb. 191 (64 Fälle), für sonstige Tuberkulosen Th. 204 (17 Fälle), Tb. 113 (17 Fälle), für Lupus erythematodes Th. 201 (16 Fälle), Tb. 121 (17 Fälle), und endlich waren die Zahlen für die Gruppe nichttuberkulöse Krankheit Th. 93 (33 Fälle), Tb. 86 (35 Fälle). Leider habe ich nur 17 (16) Fälle von Lupus erythematodes und 149 (140) Fälle von Lupus vulgaris, der Unterschied aber, der sich in der Titerzahl findet, ist so entscheidend groß, daß er wohl kaum von einer Zufälligkeit herrühren kann.

Es sei nur eben angeführt, das Pick (l. c.) bei 29 Fällen, die Tuberkulineinspritzungen bekamen, nur bei 15 eine mehr oder weniger deutliche Allgemeinreaktion gefunden hat, und Robbi von 23 Fällen eine positive Allgemeinreaktion bei 16 fand. Meine eigenen 12 Fälle reagierten alle allgemein (Fieber), jedoch ist die Temperaturkurve eines Falles verschwunden.

Robbi hat ferner die Pirquet-Reaktion in 19 Fällen vorgenommen, in allen Fällen mit positivem Resultat, an Lysinstitut wurde an 58 Fällen Pirquets Reaktion vorgenommen, von diesen aber reagierten 14 nicht.

Da die subkutane Tuberkulineinspritzung absolut als die feinste Tuberkulinprobe zu betrachten ist (siehe Bandelier u. Roepke: Die spezif. Diagnose der Tuberkulose 1915, S. 111), so ist es eigentümlich, daß Robbi ein positives Resultat bekam in allen Fällen von L. e., wo sie Pirquet vorgenommen hat, ein negatives Resultat aber in nicht ganz wenigen der Fälle, wo eine Tuberkulineinspritzung gegeben wurde. Am Lysinstitut war das Resultat ein umgekehrtes. Die Zahlen



hier sind also ebenso wie die sonstigen Daten für die tuberkulöse Ätiologie des L. e. so verschieden, daß sie nur eben ohne weitere Bemerkungen angeführt werden sollen.

Zusammenfassung.

Besonders Blochs, Fuchs' und Bruusgaards' Untersuchungen machten für einzelne Fälle von Lupus erythematodes eine tuberkulöse Ätiologie in recht hohem Grade wahrscheinlich. Auch in dem hier vorliegenden Material finden sich 2 Fälle (Krankengeschichte 1 und 3), welche die Anschauung von der Abhängigkeit des Lupus erythematodes von der Tuberkulose in einzelnen Fällen stützen.

Für die große Mehrzahl der L. e.-Fälle ist dagegen ein derartiges Kausalitätsverhältnis zur Tuberkulose völlig unbewiesen, und wichtige Tatsachen — in dieser Arbeit ist besonders das Verhältnis des L. e. zum Tuberkulin recht ausführlich erörtert — machen außerdem ein derartiges Kausalitätsverhältnis unwahrscheinlich. —

Indem ich mit dieser Arbeit meine an Finsens medicinske Lysinstituts Klinik für Hautkrankheiten vorgenommenen klinischen Untersuchungen über die Hauttuberkulose und den Lupus erythematodes abschließe, besonders betreffs des Verhältnisses dieser Krankheiten zum Tuberkulin[1]), bitte ich Herrn Oberarzt Reyn, meinen besten Dank entgegenzunehmen für die erwiesene Gefälligkeit und die guten Arbeitsbedingungen während meiner Anstellung am Lysinstitut.

Quantitativ ausgeführte Impfungen mit humanem und bovinem Tuberkulin usw. (teilweise in diesem Archiv **128**, Hospitalstid. Nr. 12/13 1914); Fokalreaktion nach Tuberkulineinspritzung bei Lupus vulgaris, Dermatol. Zeitschr. **24**, Heft 9; Die Klinik der genauer bakteriologisch untersuchten Lupus vulg.-Fälle. Dieses Archiv **128**.

---

[1]) Ich habe im übrigen auch einige Versuche über die curative Fähigkeit des Alttuberkulin bei Lupus vulgaris vorgenommen, wenn das Tuberkulin in Salbenform appliziert wird. Die Methode ist von Verge, Brit med. Jour. 31. XII. 1912 beschrieben. V. gebrauchte 5% Tuberkulinsalbe, mit der die Affektion 1—2 Min. eingerieben wurde, dann Verband durch 24 Stunden. V. scheint in seinen Fällen keine Heilung erzielt zu haben, wohl aber Besserung. In der von V. vorgeschlagenen Form ist die Behandlung nach meiner Erfahrung auch sehr wenig wirksam, man muß bis zu 25% Tuberkulinsalbe gehen, andererseits ist das peinliche Einreiben 1—2 Min. lang unnötig; einfaches Einschmieren und deckender Verband genügen. Bei wiederholter langwieriger Behandlung auf diese Weise erzielte ich bei zwei kleinen Lupusfällen Heilung, die jedenfalls 2 Jahre lang anhielt, kein Vergiftungsfall. Die Methode soll nicht empfohlen, nur angeführt werden, die Pyrogallolbehandlung leistete in einem einzelnen Kontrollfalle dasselbe, die Narbe war feiner nach Pyrogallol. Im übrigen ist es in jeder Beziehung das rationellste, die kleinen Lupusaffektionen, um die es sich hier handelt, zu excidieren.



Weitere Untersuchungen über metastatische Dermatosen bei akuten bakteriellen Allgemeinerkrankungen.

Von

Eugen Fraenkel.

(Aus dem Pathologischen Institut der Hamburgischen Universität.)

Mit 8 Textabbildungen.

Das Studium der sich bei akuten bakteriellen Allgemeinerkrankungen an der Hautdecke abspielenden Prozesse durch histologische Untersuchung von vital herausgeschnittenen, erkrankten Hautstückchen hat unsere Kenntnisse über das Wesen dieser, kurz als metastatische Dermatosen zu bezeichnenden, Affektionen wesentlich gefördert. Abgesehen von klaren anatomischen Vorstellungen über die Art der ihnen zugrunde liegenden Gewebsschädigung haben wir erfahren, daß der Kreis der bei manchen dieser Allgemeinerkrankungen als toxisch aufgefaßten Exantheme ein immer engerer geworden ist, daß es sich vielmehr fast ausnahmslos um eine direkte Invasion der das Allgemeinleiden verursachenden Krankheitserreger in das Hautgewebe handelt. Freilich, von einem völligen Abschluß unseres Wissens auf diesem interessanten Gebiet sind wir noch weit entfernt. Es hängt das zum Teil damit zusammen, daß bei manchen Allgemeinerkrankungen die Hautdecke sehr viel häufiger den Ansiedlungsort für die Erreger bildet als bei anderen, wie namentlich bei den durch Staphylokokken verursachten septico-pyämischen Zuständen, bei denen man von einer gewissen Polymorphie der Exanthemformen sprechen kann. Im Gegensatz dazu sind die auf Streptokokkenwirkung zurückzuführenden metastatischen Ausschlagsarten sehr viel weniger häufig als jene und sind nur ausnahmsweise mit eitrigen Prozessen vergesellschaftet. Wir haben ferner durch Vergleich der durch den sog. Friedländerbacillus herbeigeführten und jener eigenartigen, als Ekthyma gangränosum bekannten, auf Einwirkung des Bac. pyoc. zu setzenden Hauterkrankungen mit den bei Blut-Staphylo- und -Streptomykosen auftretenden uns für berechtigt gehalten, den Satz aufzustellen, daß bis zu einem gewissen Grade eine nicht zu verkennende Abhängigkeit der metastatischen Hautveränderungen von der Natur des Krankheitserregers besteht. Das gilt vor allem für die an den Hauteffloreszenzen zu



erhebenden mikroskopischen Befunde. Als in dieser Beziehung lehrreichstes Beispiel dürfte die Fleckfieberroseole auf der einen und die Ekthymaefflorescenz auf der anderen Seite anzuführen sein. Übereinstimmung zwischen beiden besteht insofern, als sowohl der, für das Fleckfieber allerdings seiner Natur nach keineswegs sichergestellte Erreger, ebenso wie der das Ekthyma gangränosum hervorrufende Bac. pyoc. an den Gefäßen angreift. Aber die Art der Schädigung ist bei beiden eine ganz verschiedene.

Neben diesen, für einzelne Infektionskrankheiten besonders mikroskopisch sich als spezifisch erweisenden Veränderungen an der Haut beobachten wir bei anderen nur, den Eindruck von kleinen und kleinsten Extravasaten erweckende Herde, die namentlich bei manchen Fällen epidemischer Genickstarre in so großer Zahl auftreten können, daß der ganze Körper mit ihnen übersät erscheint. Erst in den letzten 4 Jahren hat diese Art der petechialen Exantheme bei der Genickstarre das Interesse der Kliniker und Pathologen in hohem Maße erweckt, und es liegt von anatomischer Seite eine Anzahl einschlägiger Untersuchungen vor, die ein allerdings auch jetzt noch nicht völlig abschließendes Urteil über die sich dabei in der Haut abspielenden Vorgänge zulassen. Als Fazit der bisher vorliegenden Vorstellungen hat sich ergeben, daß die makroskopisch bald als kleinere, bald als größere Blutaustritte imponierenden Herde in der Haut histologisch einen ganz verschiedenen Bau aufweisen können, daß also die Befunde dabei keine einheitlichen sind. Das haben die Untersuchungen von Benda (Berl. klin. Wochenschr. **1916** Nr. **17**), von L. Pick (Dtsch. med. Wochenschr. 1916, Nr. **33**), sowie von mir (Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **63**, 60ff.) übereinstimmend gelehrt. Während Benda innerhalb jeder in den verschiedensten Schichten der Lederhaut, mit Ausschluß der Papillen, gelegenen Blutung einen kleineren oder größeren, vorwiegend aus polynucleären Leukocyten bestehenden, spärliche Mast- und Lymphzellen enthaltenden Entzündungsherd findet, bemerkt Pick, daß diese entzündlichen Prozesse nicht selten unabhängig von Austritt der Erythrocyten bestehen, erwähnt auch, daß er, abweichend von Benda, den Papillarkörper nicht regelmäßig frei von Blut gefunden hat. Benda führt, wenigstens für 2 seiner 3 untersuchten Fälle, das Vorkommen von teils hyalinen, teils zelligen Thromben in den Arterien an, ein Ereignis, das Pick wiederum in seinen beiden Fällen vermißt hat. Ich habe in meinen bis zum Jahre 1916 untersuchten 4 Fällen 2 mal einen bis dahin unbekannten Befund erhoben, den ich als Arterionekrose bezeichnet habe. Die so schwer geschädigte Arterie war das eine Mal von einem einfachen, in seiner unmittelbaren Nachbarschaft gelegenen Extravasat, das andere Mal, bei dem ein größerer in der



Subcutis gelegener, schon mit dem bloßen Auge erkennbarer Arterienast ergriffen war, von einem ausgesprochen entzündlichen Exsudat, mit Thrombierung der im halben Umfang nekrotischen Arterie, begleitet. In dem dritten meiner Fälle wurde wiederum ein reines Extravasat am Übergang der P. retic. in den Papillarkörper in unmittelbarer Umgebung eines präcapillaren Ästchens nachgewiesen, das an einer Stelle durch einen langgestreckten hyalinen Thrombus nahezu völlig verschlossen war. In dem letzten Fall endlich bestand, in dem einen der 2 untersuchten Hautstückchen, eine komplette Capillarstase, ohne jede anderweitige Veränderung, während in dem anderen eine leukocytäre Verstopfung einer Präcapillare und leukocytäre Infiltration ihrer Wand und der unmittelbarsten Umgebung festgestellt werden konnte. Auch Benda hat am Gefäßapparat, ebenso wie ich, hyaline und zellige Thromben, sowie entzündliche Infiltrate der Gefäßwand beobachtet. Endlich habe ich 2 mal eine, die gesamte Dicke der Wand, wenn auch nicht den ganzen Umfang der befallenen Gefäßstrecke betreffende, Nekrose mit völliger Auslöschung der Struktur an dem geschädigten Gefäßstück feststellen können. Diese Fülle der histologischen Befunde an den bei manchen Fällen epidemischer Genickstarre auftretenden Hautpetechien hat L. Pick scharf betont und dabei bemerkt, daß „die feineren histologischen Befunde bei der petechialen Form des die Mgt. epidem. begleitenden Exanthems keine Einheitlichkeit aufweisen und sich vielleicht auch nicht einmal in den bisher bekannten Einzelheiten erschöpfen." Eine Bestätigung dieser Pickschen Ansicht bringt die nachstehende, beiläufig als einzige von mir seit dem Jahre 1916 gemachte Beobachtung eines petechialen Exanthems bei epidemischer Genickstarre.

Es handelt sich um einen 5jährigen Knaben Br., der am 19. III. 19 aufgenommen und am 18. IV. 19 geheilt entlassen wurde. Auf der Haut der Brust und des Bauches, der Arme und des Gesichts (sowie der Conjunct. bulb.) fanden sich bei dem, 4—5 Tage vor der Aufnahme mit Übelkeit, Kopfschmerzen und Erbrechen erkrankten Knaben zahlreiche kleine, punktförmige, bis pfennig-große Blutungen; es bestand leichte Nackensteifigkeit. Die Lumbalpunktion ergab erhöhten Druck und trüben Liquor. Im Zentrifugat intracellulär gelegene, gramnegative Diplokokken. In der Rekonvaleszenz wurden, bis über den 2. April hinaus, auch im Rachenabstrich gramnegative Kokken nachgewiesen. Der kulturelle Nachweis der Krankheitsrerger im Blut gelang, obwohl in die verschiedensten festen und flüssigen Nährboden verimpft wurde, nicht. Am Tage der Aufnahme wurde eine kleine Petechie herausgeschnitten und nach Fixierung in Müller-Formol in Serienschnitte zerlegt; Färbung mit Eosin-Hämotoxylin, mit Orcein-Meythlenblau und nach Pappenheims panoptischer Methode. Dabei ergab sich folgendes:

Es finden sich teils am Übergang des Corium in das subcutane Fettgewebe, und zwar hier innerhalb der sich von der Lederhaut in die Subcutis erstreckenden bindegewebigen Ausläufer, teils frei im Fettgewebe gelegene, streifige und rundliche, zellig-hämorrhagische Herde, in denen bei einzelnen die hämorrhagische,



bei andern die leukocytäre Komponente überwiegt. Sie sitzen stellenweise in der Umgebung arterieller und venöser Äste, bisweilen auch unabhängig von solchen. Unter den farblosen Zellen überwiegen bei weitem die polynucleären, denen gegenüber proliferierte, fixe Gewebszellen in den Hintergrund treten. Sämtliche Herde sind nur klein, der größte, halbkugelige sitzt am Übergang der Cutis in die Unterhaut; zahlreiche kleinere im Fettgewebe, zwischen den einzelnen Fettzellen. An den auf die Darstellung des elastischen Gewebes gefärbten Schnitten sieht man in dem größten, zwischen einem dickeren Arterienast und dem sie begleitenden Nervenstämmchen gelegenen Herd, annähernd in dessen Zentrum, eine umschriebene, schmutziggrau tingierte, anscheinend nekrotischem, kollagenem Gewebe entsprechende Stelle, innerhalb deren auch die bis dahin deutlichen, elastischen Fasern unsichtbar werden. Die Wandungen der in der Cutis wie Subcutis verlaufenden Gefäße erweisen sich vollkommen intakt. Auch ihr Lumen ist frei von abnormem Inhalt, spez. von Krankheitserregern. Dagegen gelang es, solche, freilich auch nur vereinzelt, und zwar, soweit ein Urteil möglich, intracellular gelagert, als Diplokokken festzustellen.

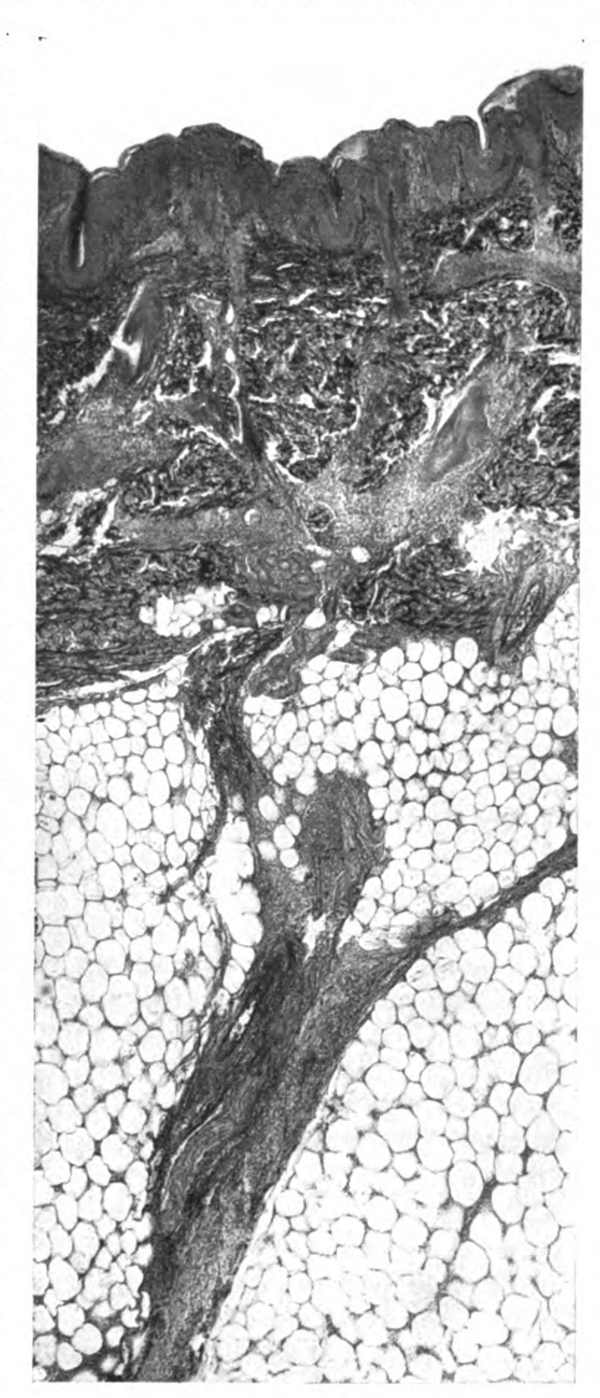


Abb. 1. Übersichtspräparat (Elastica-Färbung). Hämorrhagisch-entzündlicher Hautherd bei Meningokokken-Meningitis.

Es ist durch diesen Befund der metastatische Charakter der Hautpetechien einwandfrei dargetan. An dieser Auffassung des petechialen Exanthems bei der epidemischen Genickstarre ist seit dem durch Benda und Pick im Jahre 1916 erbrachten, wichtigen

Nachweis der Krankheitserreger in einzelnen, zum Gebiet des Blutherds gehörenden Arterienästchen nicht mehr zu zweifeln; besonders die von Pick seiner Arbeit beigegebenen Photogramme der, Meningokokken in größerer Zahl enthaltenden Arterien sind in dieser Beziehung ebenso lehrreich wie überzeugend. In dem vorliegenden Fall fanden sich die Erreger nicht, oder wahrscheinlich nicht mehr, intravasculär, sondern innerhalb eines der die Subcutis in größerer Zahl durchsetzenden, zelligen Exsudate. Aber es ist ganz selbstverständlich, daß sie dahin erst von der Gefäßbahn aus gelangt sind. Ihr Auffinden war mit großer Mühe verknüpft. Es ist wahrscheinlich, daß, wenn die Ausschneidung des erkrankten Hautstückes 24 Stunden später erfolgt wäre, das Suchen nach Meningokokken keinen Erfolg mehr gehabt hätte, weil die ohnehin nur in geringer Zahl in dem entzündlichen, zelligen Exsudat abgelagerten Krankheitserreger dann dem Untergang verfallen gewesen wären. Vermutlich erfolgt ihre Vernichtung, wie Pick l. c. betont, sehr schnell, schon innerhalb der Blutbahn, und darauf ist es wohl zurückzuführen, wenn ihr Nachweis in den petechialen Hautherden bei der epidemischen Genickstarre nur ausnahmsweise und mit einiger Aussicht auf ein positives Ergebnis anscheinend nur dann gelingt, wenn es sich um besonders rapid, innerhalb 24—48 Stunden, zum Tode führende Fälle handelt. Sind die Meningokokken erst einmal aus den Gefäßen in das umgebende Gewebe gelangt, und haben sie dort zur Bildung reaktiver Veränderungen in Gestalt zelliger, hämorrhagischer oder nicht hämorrhagischer Herde geführt, dann sind die Chancen, sie anzutreffen, erst recht gering. Einmal, weil sie in den Zellanhäufungen schwer sichtbar zu machen sind, und ferner, weil sie dort wohl rasch der Auflösung verfallen.

Jedenfalls lehrt der hier mitgeteilte Fall, daß man bei dem Suchen nach Meningokokken in Hautpetechien nicht bloß auf die zu den Entzündungsherden führenden Arterienästchen, sondern auch auf die sie zusammensetzenden, zelligen Elemente zu achten hat. Auch in histologischer Beziehung hat der vorliegende Fall eine bis dahin nicht beobachtete Tatsache zutage gefördert, ich meine die umschriebene, kollagenes Gewebe und anscheinend auch elastische Fasern betreffende Nekrose in einem der geschilderten Entzündungsherde.

Wir hätten also bis jetzt, neben einfachen und mit entzündlichen Prozessen vergesellschafteten Extravasaten in der Haut Genickstarrekranker, auch das Vorkommen von umschriebenen Nekroseherdchen bei den petechialen Hautaffektionen zu buchen und hinsichtlich der Lokalisation der Krankheitserreger, neben ihrem intravasculären Aufenthalt, ihr Vorkommen in entzündlichen Infiltraten zu erwähnen.

Für das bloße Auge handelt es sich in dem einen wie dem andern Fall um einfache Extravasate.

Bemerkenswert ist der negative Ausfall der Blutkultur. Wenn sie in diesem wie in zahlreichen anderen Fällen von Genickstarre versagt hat, so ist der Grund hierfür in der von Pick gegebenen Erklärung zu finden, daß sie eben schnell aus der Blutbahn verschwinden, weil sie, wahrscheinlich schon innerhalb derselben abgetötet, in unseren Nährböden nicht mehr zur Entwicklung gelangen.

In klinischer Hinsicht ist darauf hinzuweisen, daß auch dieser Fall in Genesung übergegangen ist und somit eine Bestätigung der von Benda gemachten, durch eine meiner früheren Beobachtungen bewahrheiteten Angabe liefert, daß Petechien auch bei klinisch leichten Fällen von epidemischer Genickstarre auftreten können. Aber im allgemeinen trifft das nicht zu; in diesem Sinne reden die Mitteilungen von Benda, Pick und mir eine sehr deutliche Sprache.

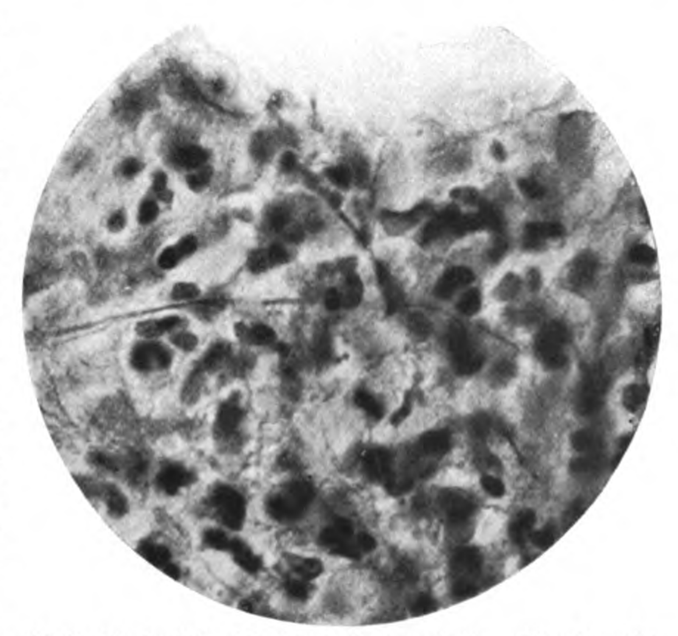


Abb. 2. Ein deutliches Meningokokkenpaar frei im zelligen Exsudat.

Alles bisher Gesagte bezieht sich lediglich auf die im Verlauf der epidemischen Genickstarre auftretenden petechialen Hauterkrankungen. Über die verschiedenen anderen Exanthemformen, die, wie masern- oder urticariaähnliche, oder wie die unter dem Bilde des Erythema nodosum sich präsentierenden Ausschläge, bei dieser Krankheit beobachtet werden, wissen wir hinsichtlich des ihnen zugrunde liegenden anatomischen Substrats nicht das geringste. Und ebensowenig vermögen wir darüber etwas auszusagen, ob sie auf eine direkte Invasion der Meningokokken in die Haut zurückzuführen, also als infektiöses Exanthem aufzufassen sind, oder ob sie toxischen, durch den Meningokokkus im Körper erzeugten Substanzen ihre Entstehung verdanken. Hier bleibt also der Forschung noch ein weites und dankbares Feld.

Ich reihe hier die Besprechung eines anderen Falls von eitriger Meningitis an, bei dem nicht Meningokokken, sondern Friedländerbacillen als Erreger in Betracht kommen. Die Beobachtung ist insofern etwas lückenhaft, als eine vollständige Sektion fehlt. Wir mußten uns, da eine solche verweigert war, auf die Herausnahme des Rückenmarks beschränken. Dabei ließ sich ein, besonders an der



Abb. 3. Hämorrhagisch-entzündlicher Herd der Subcutis bei Meningitis durch Friedländerbacillen.

Hinterfläche des Dorsalteils deutliches, trübseröses Exsudat feststellen, aus dem mittels Blutplattenkultur Friedländerbacillen gezüchtet wurden. Genau das gleiche Ergebnis war am Krankenbett durch Aussaat der durch Lumbalpunktion gewonnenen Cerebrospinalflüssigkeit auf Blutagar erzielt worden. Außerdem zeigte ein direkter Ausstrich des Sediments dieser Flüssigkeit auf einen Objektträger ziemlich zahlreiche gramnegative Stäbchen.

Bei der äußeren Besichtigung der Leiche des 5 jährigen Mädchens fielen mir sofort an der Haut beider Unterschenkel mehrere livide, bis zehnpfennigstückgroße Flecke auf, denen in der Subcutis sitzende dunkelrote Extravasate entsprachen. Von zweien dieser Blutherde wurde unter den üblichen Kautelen Material auf je eine Agar- bzw. Blutagarplatte übertragen. Nur an einer Stelle der letzteren entwickelte sich im Bereich eines auf dem Nährboden befindlichen Stückchens Fettgewebe eine Friedländerbacillenkolonie. Dadurch war die auf Verschleppung des Erregers der Meningitis zurückzuführende, also hämatogene Entstehung der hämorrhagischen Herde in der Subcutis bewiesen. Es blieb noch übrig, histologisch zu prüfen, ob hier tatsächlich, wie die makroskopische Betrachtung zu zeigen schien, einfach hämorrhagische oder komplizierte Prozesse vorlagen.

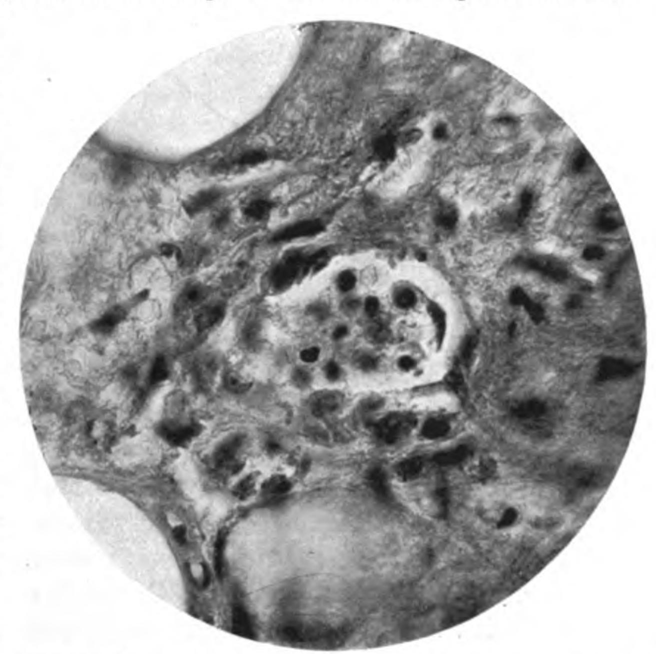


Abb. 4. Blutgefäß mit Leukocytenthrombus; in der Gefäßwand ein polgefärbter Friedländerbacillus; starke Vergrößerung aus dem umrandeten Bezirk der Abb. 3.

In Übereinstimmung mit der makroskopischen Deutung lehrte das Mikroskop, daß sich die Veränderungen ausschließlich auf die Subcutis beschränken. Man sieht hier ein in seiner Form zunächst streifiges, allmählich, mit der Spitze gegen die Haut gerichtetes, Keilform annehmendes, schließlich kugelig werdendes Extravasat, das in den gröberen und feineren, die einzelnen Fetträubchen trennenden, bindegewebigen Septen sitzt. An verschiedenen Stellen sind ihm, in zum Teil beträchtlicher Menge, lange, spindelige, eckige, sternförmige Zellen mit chromatinreichem Kern beigemengt. Leuko- und Lymphocyten fehlen. Die Zellen finden sich vielfach in unmittelbarster Umgebung von Arterienästchen mit deutlich geschwollenen Endothelien. An einem dieser Gefäße gelingt der Nachweis eines extravasculär gelegenen, deutliche Polfärbung aufweisenden Stäbchens.

Die mikroskopische Untersuchung ergänzt in verschiedener Richtung das Resultat der bakteriologischen Feststellungen, einmal durch den

gelungenen Nachweis des Krankheitserregers in dem erkrankt befundenen Gewebe und ferner dadurch, daß sie zeigt, daß es sich nicht, wie man nach Besichtigung mit bloßem Auge annehmen durfte, um eine einfache blutige Durchsetzung der Subcutis, sondern um eine hämorrhagische Entzündung mit Alteration einzelner Arterienästchen gehandelt hat. Es liegt, wie bereits erwähnt, ein metastatischer Vorgang in der Haut vor, der den bei der Meningokokkenmeningitis beschriebenen petechialen Hautaffektionen in Parallele zu setzen ist. Seitdem Benda und Pick bei diesen die Krankheitserreger, in zum Teil großer Menge, histologisch nachgewiesen haben, sind diese Befunde von anderen Beobachtern insofern bestätigt worden, als ihnen der Meningokokkennachweis in den Petechien durch das sehr viel bequemere Züchtungsverfahren gelungen ist (vgl. Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Ref. *69*. Nr. 7/8, 177, 178).

Angaben über das Vorkommen von petechialen Vorgängen in der Haut bei eitriger Meningitis durch andere Erreger fehlen vollständig. Es ist das wohl, zum Teil wenigstens, auf die sehr viel geringere Häufigkeit dieser Meningitisfälle zurückzuführen. Werden doch die sog. Friedländerpneumonien, im Gegensatz zu den Pneumokokkenpneumonien, kaum jemals durch auf den gleichen Erreger zurückzuführende Hirnhautentzündungen kompliziert. Bei dem hier in Rede stehenden Fall bestanden keinerlei Erscheinungen seitens der Lunge, und bei dem Fehlen einer vollständigen Sektion ist die Frage nach der Eingangspforte für den Krankheitserreger, der hier zur eitrigen Meningitis geführt hat, nicht zu beantworten. Aber daran ist nicht zu zweifeln, daß, zumal Nase und Ohren des Kindes, von denen aus durch Fortleitung eitrige Hirnhautentzündungen entstehen können, ausdrücklich als intakt bezeichnet worden sind, die eitrige Meningitis sowohl als auch die Hautaffektion als hämatogen entstanden anzusehen sind.

Ich habe früher einmal eine schwere metastatische Hautaffektion im Anschluß an eine Allgemeinerkrankung durch den sog. Friedländerbacillus beobachtet und darüber in der zum 60. Geburtstag des Jubilars erschienenen Festschrift (S. 84) berichtet. Sie unterschied sich von den hier multipel aufgetretenen Unterhautherden schon dadurch, daß nur ein einziger, klinisch als Furunkel gedeuteter Herd vorlag, bezüglich dessen feinerem Bau ich auf die l. c. gegebene Schilderung verweise. In einer Hinsicht besteht eine gewisse Übereinstimmung insofern, als dort wie hier sich der Krankheitsprozeß in der Subcutis abspielte. Während aber dort die Bacillen sich in großer Menge und in dichten Schwärmen im Gewebe angesiedelt hatten, gelang es hier nur mit Mühe, in einem Schnitt einer Serie einen Bacillus aufzufinden.

Ich bemerke übrigens, daß mit der Bezeichnung Friedländerbacillus nicht ohne weiteres gesagt sein soll, daß die in beiden Fällen aufgefundenen Bacillen tatsächlich als identisch anzusehen sind. Man ist m. E. nur berechtigt, von Bacillen der Friedländergruppe zu sprechen. Es kommen, namentlich in bezug auf die bei den einzelnen Stämmen dieser Gruppe vorhandenen schleimigen Hüllen, außerordentliche Verschiedenheiten vor, und es erscheint mir zweifelhaft, ob man berechtigt ist, die verschiedenen Arten dieser Gruppe, wie den Abelschen Ozaenabacillus, einen von mir vor Jahren als B. mucos. capsulat. und den eigentlichen Friedländerbacillus, der keineswegs ein schleimiges Wachstum aufweist, sämtlich für identisch zu erklären. Der im vorliegenden Fall gefundene Bacillus bildete auch keine ausgesprochen schleimigen Kolonien, entsprach aber übrigens der seinerzeit von dem Entdecker für seinen Bacillus gegebenen Schilderung.

Über Hautaffektionen bei Allgemeinerkrankungen durch den Friedländerbacillus liegen Angaben überhaupt nicht vor. Selbst der neueste Bearbeiter des Kapitels Sepsis (Kraus-Brugsch, Spez. Pathologie und Therapie innerer Krankheiten, Lieferung 92/93, S. 1108ff.) Leschke beschränkt sich darauf anzuführen, daß er in einem Fall von „Friedländer-Sepsis" mehrere subcutane Abscesse beobachtet hat, erwähnt das Vorkommen von petechialen oder nicht petechialen Prozessen in der Haut überhaupt nicht. Seine Darstellung deckt sich übrigens fast wörtlich mit der von Jochmann in seinem vortrefflichen Lehrbuch der Infektionskrankheiten vier Jahre früher gegebenen. Dort heißt es S. 173: „Klinisch verläuft die Friedländer-Sepsis teils mit, teils ohne eitrige Metastasen", bei Leschke: „Der Verlauf der Friedländer-Sepsis kann sowohl metastasierend, als auch nicht metastasierend sein." Und weiter bei Jochmann: „Endokarditis, Perikarditis und multiple Gelenkeiterungen, subcutane Hauteiterungen und miliare Nierenabscesse werden dabei beobachtet." Bei Leschke: „Endokarditis, Perikarditis, Gelenkeiterungen, Nierenabscesse, Meningitis sind beobachtet worden." In der Tat eine geradezu überwältigende Übereinstimmung nicht nur der Ansichten, sondern auch der Worte des Herrn Leschke mit denen von Jochmann.

Ich glaube, für die von mir beobachteten, bei schweren Allgemeinaffektionen durch sog. Friedländerbacillen verursachten Hautaffektionen den Beweis erbracht zu haben, daß die Wirkung dieser Bacillen auf das Haut-, richtiger Unterhautgewebe eine ganz verschiedene sein kann, und daß, entsprechend dem wechselnden makroskopischen Verhalten, auch weitgehende histologische Differenzen zu konstatieren sind. Während bei dem in der ersten Unna-Festschrift publizierten Fall die Schnittfläche durch den erkrankten Hautbezirk einen zähschleimigen Inhalt austreten ließ, und sich der Prozeß schon



dadurch als ein ganz eigenartiger charakterisierte, haben wir hier makroskopisch das Bild einfacher Unterhautblutungen, das durch die mikroskopische Untersuchung eine wesentliche Modifikation erfährt und die Affektion als eine entzündliche erkennen läßt.

Bei der bisherigen Spärlichkeit der Befunde lassen sich weitere Schlußfolgerungen über die Wirkung der sog. Friedländerbacillen auf das Hautorgan nicht ziehen, und es bleibt fortgesetzten Untersuchungen vorbehalten, festzustellen, ob die genannten Krankheitserreger noch anderweitige als die jetzt nur durch mich bekannt gewordenen Veränderungen an der Haut auszulösen vermögen. In klinischer Beziehung erscheint es mir wichtig, die durch den mitgeteilten Fall zum erstenmal erhärtete Tatsache zu betonen, daß auch bei anderen, als durch Meningokokken verursachten, eitrigen Hirnhautentzündungen petechiale Zustände in der Haut herbeigeführt werden können. Freilich unterscheiden sich diese von den bei der Meningokokken-Meningitis vorkommenden, fast ausnahmslos das eigentliche Hautgewebe betreffenden kleinen und kleinsten hämorrhagischen Fleckchen einmal durch ihre Größe und vor allem durch ihren ausschließlichen Sitz im Unterhautfettgewebe. Grade dadurch dürften sie auch zu Verwechslungen mit Fleckfieber, wie sie namentlich in Zeiten von Fleckfieberepidemien durch die, manche Fälle von Meningokokken-Meningitis begleitenden, petechialen Exantheme vorgekommen sind, nicht den geringsten Anlaß geben.

Ganz und gar lückenhaft sind unsere Kenntnisse über Erkrankungen der Haut bei durch Pneumokokken hervorgerufenen Allgemeininfektionen. Freilich muß hervorgehoben werden, daß dabei die Haut nur ganz ausnahmsweise in Mitleidenschaft gezogen zu werden scheint. In der ausgezeichneten Monographie von Lenhartz „Über septische Erkrankungen“ habe ich ebensowenig wie in dem „Lehrbuch der Infektionskrankheiten“ des leider so früh verstorbenen Jochmann irgendwelche Angaben über das Vorkommen von Erkrankungen der Haut bei „Pneumokokkensepsis“ gefunden. Es ist das um so auffallender, als wir nicht bloß bei schweren, tödlich verlaufenden, sondern auch bei leichteren akuten, durch den Pneumokokkus verursachten Allgemeininfektionen, vor allem bei der durch diesen erzeugten Pneumonie, Metastasen in den verschiedensten Organen beobachten. Ich sehe dabei von der nahezu ausnahmslos zum Tode führenden schwersten Komplikation durch eine Meningitis, oder der regelmäßig letal endenden Endokarditis ab, und erwähne metastatische Prozesse in den Gelenken und den Umhüllungen des Hodens. Die Haut scheint sich demgegenüber einer gewissen Immunität zu erfreuen. Denn da die Krankheitserreger, wie die Blutkultur beweist, oft in außerordentlich großer Menge im Blut kreisen, müssen sie notwendig

auch in die Haut verschleppt werden. Aber selbst wenn die Blutplatte mit ihnen überladen ist, scheinen sie in der Haut nicht festen Fuß fassen zu können, sondern dort so rasch zugrunde zu gehen, daß sie das Gewebe nicht zu schädigen imstande sind. In dieser Beziehung nimmt der Diploc. lanz. keine Sonderstellung ein. Wir kennen das gleiche Verhalten der Haut auch anderen Bakterien gegenüber. Ich erinnere nur an den Tuberkelbacillus, der, obwohl bei der akuten Miliartuberkulose das Blut zeitweise große Mengen Tuberkelbacillen enthält und dadurch zur Entstehung massenhafter Knötchen in fast sämtlichen Organen des

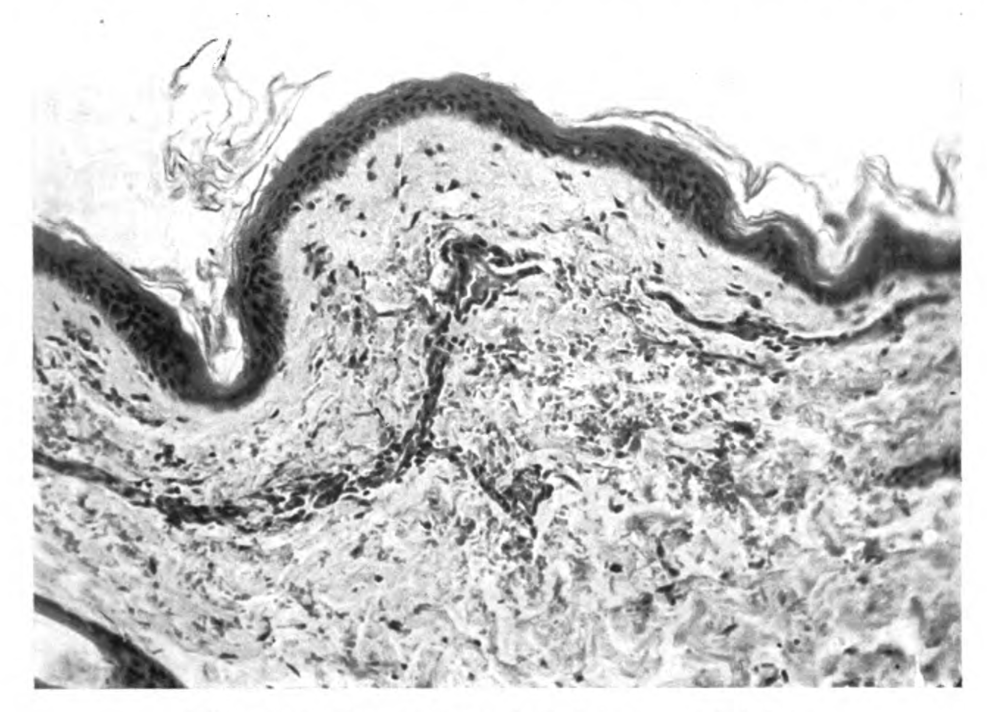


Abb. 5. Hautblutung in der P. reticularis bei Pneumokokkämie.

Körpers Veranlassung gegeben ist, in der Haut nur in den allerseltensten Fällen einen ähnlichen Prozeß auslöst.

Für den Diploc. lanz. wissen wir über die Folgen durch direktes Eindringen in die Haut erzeugter Erkrankungen überhaupt nichts und über etwaige, auf hämatogenem Wege erfolgte Infektionen so gut wie nichts. Deswegen möchte ich über zwei eigene, hierher gehörige Beobachtungen berichten.

Im ersten Fall handelt es sich um eine 34 jährige, an schwerster Pneumokokken-Allgemeininfektion zugrunde gegangene Frau, bei der sich die Erkrankung an einen Abort im 2./3. Monat angeschlossen hatte. Die am 11. VI. 19 aufgenommene Patientin ging am 21. XI. zugrunde. Sie war bei der Aufnahme schwach ikterisch, der Ikterus schwand aber während des Krankenhausaufenthalts. Am 16. XI. stellte sich Nackensteifigkeit ein. Im Lumbalpunktat wurden

Pneumokokken nachgewiesen, nachdem die Blutkultur schon bei der Aufnahme die Anwesenheit von solchen festgestellt hatte, und zwar fanden sich in 2 ccm 66 Pneumokokkenkolonien. Bei einer am 16. XI. erneut vorgenommenen Blutkultur waren die Agarplatten durchsetzt von Pneumokokken. Bei einer letzten, am Todestage der Patientin vorgenommenen Blutuntersuchung enthielt 1 ccm Blut unzählige Pneumokokkenkolonien. Am 19. XI. erwähnt die Krankengeschichte zum erstenmal „an der Haut des Rumpfes, bes. zahlreich des Rückens, spärlicher an den Extremitäten, dagegen dicht am Hals und der Stirn feine, stecknadelspitzen-, -kopf-, vereinzelt auch linsengroße, unregelmäßig begrenzte Blutungen, auch auf der Conjunctiva und der Wangenschleimhaut, die wie mit Blutspritzern bedeckt ist“. Am 20. XI. wird über stecknadelkopfgroße Roseolen mit stippchenförmigen gelben Zentrum berichtet.

Die klinische Diagnose lautet auf Endokarditis mitral. durch Pneumokokken nach Abort, metastatische Nierenabscesse, Milzinfarkte, eitrige Meningitis.

Es war nur eine Teilsektion gestattet, welche die klinische Diagnose vollkommen bestätigte. Von der Schädelsektion mußte allerdings abgesehen werden. An der Haut der Leiche ließen sich nur die geschilderten kleinen Blutaustritte, nicht aber die am 20. XI. erwähnten „Roseolen mit stippchenförmigem Zentrum“ nachweisen. Ich mußte mich auf die histologische Untersuchung einer kleinen Petechie beschränken, die folgendes ergab:

Man erkennt am Übergang des Papillarkörpers in die P. reticul. wenig dicht zusammenliegende Erythrocyten, die eine hier verlaufende, sich gablig teilende Präcapillare einigermaßen umscheiden. Entzündlich-exsudative Veränderungen fehlen, die der Gefäßwand außen anliegenden Zellen erscheinen stellenweise etwas geschwollen, bes. ihre Kerne, während die Intima mit ihren Endothelien nicht verändert ist. Einer Seite der Wand sitzt ein das Lumen etwas einengender, leicht krümliger Thrombus auf; das in die Cutis gesetzte Extravasat läßt sich durch 8 Schnitte verfolgen. Mikroben finden sich weder intravasculär noch frei im Gewebe. Die Oberhaut ist völlig normal.

Auch mikroskopisch hat es sich also um einen ganz reinen Blutaustritt gehandelt, der um einen, durch einen wandständigen Thrombus in seinem Lumen leicht eingeengten Gefäßast gelegen ist. Es wirft sich nun die Frage auf, ob hier in der Tat ein mit der schweren Allgemeininfektion zusammenhängender Vorgang zu erblicken ist, und diese möchte ich bejahen, obwohl das Argument, das als in dieser Beziehung sicher beweisend anzusehen gewesen wäre, die Anwesenheit der dem Allgemeinleiden zugrunde liegenden Krankheitserreger, nicht vorliegt. Aber hier darf man wohl Analogieschlüsse ziehen, und da möchte ich gerade auf die bei der epidemischen Genickstarre gemachten Beobachtungen hinweisen, bei der gleichfalls in den Hautpetechien hyaline Thromben gefunden worden sind. Diese sind zweifellos auf eine Schädigung der Gefäßwand zurückzuführen, die in dem hier mitgeteilten Fall zudem in der Schwellung einzelner, der Gefäßwand anliegender bindegewebiger Zellen zum Ausdruck gekommen ist. Es liegt durchaus nahe, sich vorzustellen, daß für das Zustandekommen der, wenn auch geringfügigen, Gefäßwandschädigung die in die Haut eingeschwemmten Krankheitserreger verantwortlich zu machen sind. Ihr Fehlen zur Zeit der Untersuchung spricht durchaus nicht gegen die

hier vorgetragene Annahme, wie ebenfalls die an den petechialen Hautausschlägen bei der epidemischen Genickstarre gemachten Erfahrungen lehren.

Der 2. Fall betrifft einen, am 23. II. aufgenommenen, am 26. II. verstorbenen 21jährigen Mann, der 5 Tage vor der Aufnahme mit Heiserkeit, Kopfschmerzen, Kratzen im Hals, Brustschmerzen und Husten erkrankt und am Tage

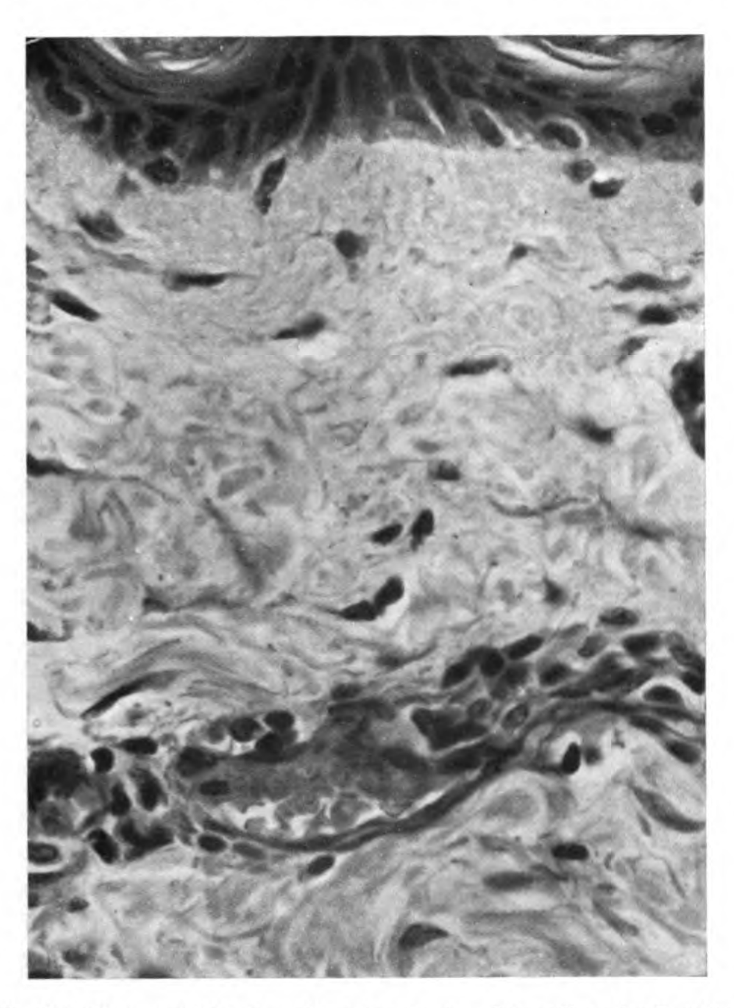


Abb. 6. Krümliger, wandständiger Thrombus in einer Präcapillare der P. reticularis.

der Aufnahme gelb geworden war. Im Krankenhause wurde eine Pneumonie des r. Unterlappens festgestellt. Der Ikterus nahm zu, es traten Durchfälle ein, am 25. II. machte sich Nackenstarre bemerkbar, gleichzeitig sah man zahlreiche kleine Hautblutungen, hauptsächlich am Bauch und an den Flanken. Unter zunehmender Benommenheit starb Pat. am 26. Die klinische Diagnose lautete: Pneumonie des r. Unterlappens, Bakteriamie durch Diploc. lanz., Ikterus, Hautblutungen, Meningitis.

Bei der Sektion des 182 cm l. ikterischen, mageren Mannes wurde die klinische Diagnose bestätigt; die Leber war deutlich verfettet, die Gallenwege

waren völlig durchgängig. An der Haut des Bauches feinste, punktförmige Blutungen, ebensolche auch an der Hinterfläche des Epikard.

Zur mikroskopischen Untersuchung gelangten 2 der erwähnten Hautblutungen. Überraschenderweise fand sich nun Blutaustritt ins Gewebe überhaupt nicht, sondern nur eine starke Füllung der Capillaren und Präcapillaren und in einer der letzteren ein hyaliner, streckenweise obturierender Thrombus. Außerdem zeichnete sich dieser ganze Bereich der Cutis durch einen auffallenden Reichtum an Zellen aus, die sämtlich als Abkömmlinge fixer Gewebszellen anzusehen sind. In dem unteren Ast der Gabel enthält das hier an einer Stelle eröffnete Lumen einen nahezu reinen Leukocytenthrombus. Der ganze Prozeß ist, entsprechend den als feinste punktförmige Blutaustritte imponierenden Herdchen, auf etwa 6 nebeneinander liegende Papillen beschränkt.

Der hier mitgeteilte weicht von dem im vorigen Fall erhobenen Befund insofern wesentlich ab, als hier an den als Petechien gedeuteten

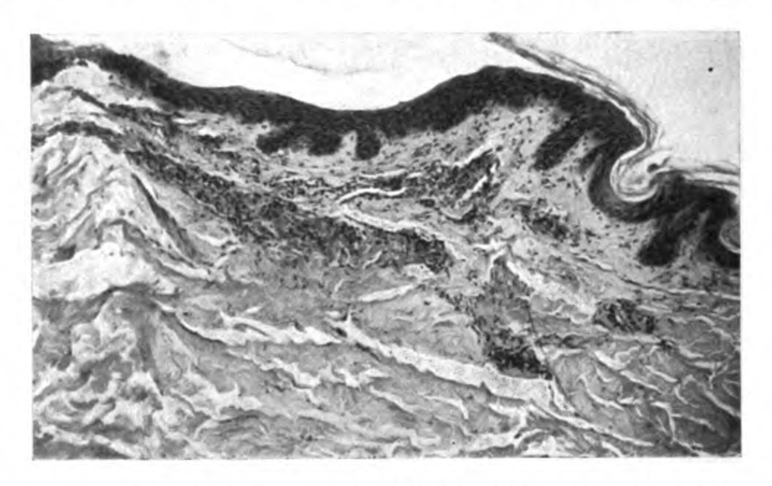


Abb. 7. Starker Zellreichtum der Cutis in einem makroskopisch als Petechie imponierenden Herd bei Pneumokokkämie.

Stellen Extravasate überhaupt nicht vorlagen. Ähnliches habe ich bei einem der von mir beobachteten Fälle von petechialem Exanthem bei Genickstarre (l. c.) berichtet. Dort war Stase im Bereich eines, auf eine kurze Strecke und nicht in ganzem Umfang, die Zeichen der Nekrose aufweisenden Arterienastes, und so der Eindruck einer Hämorrhagie entstanden. Hier lag eine erheblich geringere Schädigung der Gefäßwand vor. Aber daß es sich um eine solche handelte, ist durch das Auftreten teils hyaliner, teils aus Leukocyten bestehender Thromben und durch die hier sehr erhebliche Proliferation fixer Gewebszellen erhärtet. Der Nachweis von Krankheitserregern schlug auch hier fehl. Aber ich glaube, daß die im 1. Falle in dieser Beziehung geführte Beweisführung auch hier Geltung haben dürfte, zumal die histologischen Veränderungen, abgesehen von dem Fehlen eines freien Extravasats, hier sonst im wesentlichen übereinstimmen. Die Entstehung der letzteren sehe ich also auch hier als Effekt des in die Haut eingedrungenen,

aber zur Zeit des Todes des Pat. dort nicht mehr auffindbaren Diploc. lanz. an.

Die fortgesetzte systematische Kontrolle der Haut bei akuten infektiösen Allgemeinerkrankungen hat, wie ich durch das vorstehend mitgeteilte Beobachtungsmaterial bewiesen zu haben glaube, eine weitere Reihe bisher unbekannter Tatsachen zutage gefördert. Bei den beiden Grundleiden, um die es sich hier handelte, der eitrigen Meningitis und der Lungenentzündung, bot die Haut für die Betrachtung mit dem bloßen Auge scheinbar gleichartige Verände-

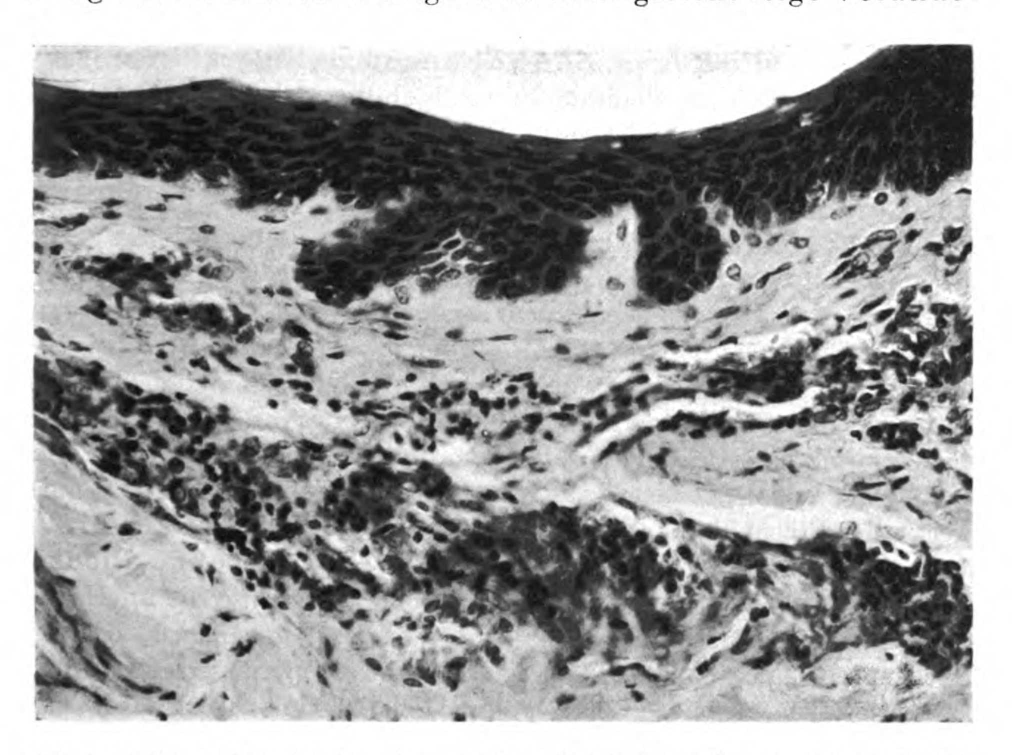


Abb. 8. Leukocytenthrombus im unteren Ast der Gabel der Präcapillare aus dem als Petechie imponierenden Herd in der Haut bei Pneumokokkämie; stärkere Vergrößerung der Abb. 7.

rungen, nämlich hämorrhagische Zustände. Die mikroskopische Untersuchung hat uns indes darüber belehrt, daß das diesem makroskopischen Aussehen zugrunde liegende anatomische Substrat ein bei den einzelnen Fällen ganz verschiedenes war. Die hochgradigsten Veränderungen fanden sich in den von der Meningokokken-Meningitis stammenden Petechien. Hier war es zu schweren, bis zu umschriebener Nekrose des kollagenen Gewebes gesteigerten, von leukocytärer Exsudation begleiteten entzündlichen Vorgängen gekommen, die auf das Eindringen der in und zwischen den Exsudatzellen gelegenen Krankheitserreger zurückgeführt werden konnten.



Ein wesentlich anderes Bild boten die Petechien bei der Friedländermeningitis. Zwar handelte es sich auch hier keineswegs um reine Hämorrhagien, es ließen sich vielmehr ausgesprochen entzündliche Veränderungen in Form alterativer, einzelne Gefäßchen betreffender und proliferativer Vorgänge an den fixen Gewebselementen der Subcutis feststellen, über deren Abhängigkeit von dem Eindringen des der Meningitis zugrunde liegenden Krankheitserregers in das Unterhautgewebe nicht der geringste Zweifel obwalten konnte.

Im Gegensatz dazu waren die Veränderungen an den Petechien der beiden Fälle von Pneumonie im ganzen geringgradig. Bemerkenswert erscheint vor allem, daß im 2. Fall die, makroskopisch sowohl am Krankenbett als am Sektionstisch, als Extravasate gedeuteten Herde nichts von Blutaustritt erkennen ließen, daß man es vielmehr mit einer auf einen winzigen Bezirk der Cutis beschränkten Erweiterung und starken Füllung der hier verlaufenden Präcapillaren, mit einer erheblichen Schwellung und Vermehrung der fixen Gewebszellen des Corium, sowie mit dem Auftreten von teils hyalinen, teils aus meist einkernigen Zellen zusammengesetzten Thromben in einzelnen Gefäßchen zu tun hatte. Im Gegensatz dazu fand sich im 1. Fall ein, freilich nur wenig dichtes, Extravasat an der Grenze von P. papill. u. reticul. cut. in der unmittelbaren Umgebung einer sich gabelig teilenden, einen hyalinen, wandständigen Thrombus aufweisenden Präcapillare. Es können also makroskopisch als Blutaustritte in die Haut oder Subcutis imponierende Flecke ein durchaus differentes Verhalten darbieten, wie die an Hautpetechien bei der Meningokokken- und Friedländermeningitis, bei der Rachendiphtherie, bei der Pneumonie erhobenen Befunde einwandfrei bewiesen haben. In nicht wenigen dieser Fälle handelt es sich nicht um reine Extravasate, sondern um mit Hämorrhagien vergesellschaftete entzündliche Prozesse, die fast regelmäßig deutliche, ihrem Wesen nach freilich nicht nur bei den einzelnen Krankheiten, sondern auch bei Fällen des gleichen Grundleidens keineswegs übereinstimmende Alterationen der Gefäßwand erkennen lassen.

Als irgendwie spezifisch können die hier geschilderten Veränderungen in den Hautpetechien bei der Pneumonie und bei verschiedenen Meningitisformen nicht angesehen werden. Sie gestatten in keinem Fall eine Diagnose auf das ihnen zugrunde liegende Allgemeinleiden. Ganz im Gegensatz zu den charakteristischen Befunden an den Roseolen beim Fleckfieber, deren histologische Untersuchung die sichere Erkennung eines Falles als Fleckfieber zuläßt, ganz im Gegensatz ferner zu den Roseolen beim Unterleibstyphus durch den Nachweis der Krankheitserreger



in einer für sie charakteristischen Anordnung in der vorher bebrüteten Haut, ganz im Gegensatz endlich zu den hämorrhagisch-nekrotischen, als Ekthyma gangränosum bezeichneten Efflorescenzen, bei denen durch die, geradezu pathognomonische Ansiedlung der Krankheitserreger in den Wandungen von Arterien und Venen der ergriffenen Hautbezirke, allein aus dem mikroskopischen Bild, ohne Zuhilfenahme des Kulturverfahrens, die Allgemeinerkrankung und die Art des ihr zugrunde liegenden Erregers erkannt werden kann.

In allerjüngster Zeit hat Lüdke bei Fällen von Allgemeininfektion durch den Mikrokok. tetrag. das Auftreten eines, wie es scheint auch sehr charakteristischen, hämorrhagisch werdenden Exanthems beobachtet (Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 16), über dessen histologisches Verhalten, spez. über die Beziehungen der Krankheitserreger zu dem affizierten Hautgewebe, Angaben leider fehlen. Es wäre dringend erwünscht, falls sich die Gelegenheit zu ähnlichen Beobachtungen bietet, diese Lücke baldigst auszufüllen. Auch die Lüdkesche Mitteilung zeigt, in wie wechselnder Weise die Haut auf das hämatogene Eindringen der verschiedenen Krankheitserreger bei akuten Allgemeininfektionen reagiert. Ich zweifle nicht daran, daß durch fortgesetzte Untersuchungen auf diesem Gebiet eine Erweiterung unserer Kenntnisse hinsichtlich mancher anderen, den Verlauf der hier erörterten Allgemeinerkrankungen begleitenden, bisher gänzlich unerforschten, ihrem Wesen nach deshalb völlig unklaren, nicht petechialen Hautaffektionen zu erwarten ist.

(Aus der Universitäts-Hautklinik zu Breslau [Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Jadassohn].)

Eine Soormykose der Nägel bei einer Salvarsan-Dermatitis.

(Reaktionen tierischer Immunseren mit Soorpilzen. Sooräḧnliche Pilze als Saprophyten auf pathologisch veränderter Haut.)

Von

Dr. **Wilhelm Frei,**

Assistent der Klinik.

Durch eine große Reihe von Beobachtungen ist es wahrscheinlich geworden, daß Pilze der Soorgruppe auf der Haut pathogene Wirkungen entfalten können.

So haben Ibrahim[1]) und Beck[2]) bei Säuglingen in den ersten Lebenswochen, die an Soor der Mundschleimhaut litten, Hautveränderungen gefunden, als deren Urheber sie die im erkrankten Gewebe angetroffenen Soorpilze ansahen.

Ferner wäre nach Kaufmann-Wolf[3]) auch eine von Jakobi[4]) beschriebene, bei Geistesgestörten, und zwar hauptsächlich bei kachektischen Individuen, nach längerem Aufenthalt im Dauerbade auftretende Hauterkrankung der Gruppe dieser Krankheiten zuzuzählen, da die Autorin annimmt, daß der in der veränderten Haut gefundene und von Küster[5]) genau untersuchte Pilz den Soorpilzen nahesteht.

Wenn Kaufmann-Wolf die Hypothese aufstellt, daß auch die Erreger der Pityriasis versicolor und des Erythrasma zur Soorpilzgruppe zu rechnen sind, so muß man wohl ihrer eigenen Anschauung beipflichten, daß diese Hypothese noch weiterer exakter Prüfung von botanischer Seite bedürfe.

Aber nicht nur bei solchen gewissermaßen soordisponierten Personen — Säuglingen und kachektischen Erwachsenen — hat man den Soorpilz in Krankheitsherden der Haut nachweisen können, sondern es sind in den letzten Jahren auch bei einer Gruppe von lokalisierten, einheitlich charakterisierbaren Hauterkrankungen erwachsener, in normalem Allgemeinzustand befindlicher Personen sooräḧnliche Pilze gefunden worden [Kaufmann-Wolf, Gougerot und Gancéa[6]), Hudélo und Montlaur[7]), Muijs[8])].

Während bei den ersterwähnten Erkrankungen außer der allgemeinen Soordisposition auch noch spezielle eine Hautdisposition



schaffende Momente — Maceration der Haut durch uringetränkte Windeln bzw. infolge des Dauerbades — gegeben waren, werden bei den letzteren auch über eine lokale, der Infektion vorangehende Hautschädigung bestimmte Angaben nicht gemacht; nur wird betont, daß die Ansiedelung der Soorpilze stets an Stellen — wie den Interdigitalräumen oder der Inguinalgegend — erfolge, wo durch das Vorherrschen feuchter Wärme Gelegenheit zur Maceration gegeben wäre.

All die beschriebenen Krankheitsformen besitzen eine Reihe gemeinsamer Merkmale, die schon klinisch den Gedanken eines einheitlichen Ursprungs nahelegt. Sie treten unter dem Einfluß — körperfremder oder körpereigener — Feuchtigkeit auf, zeigen Macerationserscheinungen, beschränken sich auf die oberen Schichten der Epidermis und haben Neigung zu flächenhafter Ausdehnung bzw. zu Konfluenz von Einzelherden. Diese gemeinsamen Merkmale erinnern in manchem an das Krankheitsbild, das der Soorpilz auf den Schleimhäuten hervorruft, so daß die Annahme nicht unberechtigt erscheint, den einheitlichen Ursprung jener Hauterkrankungen in den sooähnlichen Pilzen zu erblicken, die bei allen Einzelbeobachtungen fast immer reichlich im erkrankten Gewebe zu finden waren, wenn man auch zugeben muß, daß im allgemeinen exakte Beweise für die ätiologische Bedeutung dieser Pilze nicht erbracht worden sind und sich auch wohl nur schwer erbringen lassen.

Zu den gemeinsamen Merkmalen dieser Soormykosen der Haut rechnet Kaufmann-Wolf auch die Tatsache, daß sie niemals auf Haare oder Nägel übergreifen. Es kann natürlich nicht bestritten werden, daß bei den erwähnten Beobachtungen Nagelerkrankungen nicht beschrieben worden sind, aber es wird durch die folgenden Ausführungen doch erwiesen, daß auch das Nagelgebiet dem Soorpilz zugänglich werden kann.

Ferner liegen bereits einige Mitteilungen über Soorerkrankungen der Nägel in der Literatur vor.

Gemeinsam ist den beobachteten Fällen ein überaus chronischer Verlauf unter Entartung und Deformierung der Nagelplatte sowie unter Entzündungsvorgängen in ihrer Umgebung, die nach längerem Bestehen der Erkrankung abzuklingen scheinen.

Forbes[9]) beschreibt eine bei einem $3^1/_2$jährigen Mädchen seit $2^1/_2$ Jahren bestehende Erkrankung der Fingernägel, die mit Entzündungserscheinungen in der Umgebung der Nägel begonnen und zu atrophischen sowie keratotischen Veränderungen an den Nagelplatten geführt hatte, und der eine mit Unterbrechungen fortdauernde Sooraffektion des Mundes vorangegangen war. In den tieferen Teilen der Nagelplatten wurden mittels Kulturverfahrens Soorpilze gefunden. Der



Autor läßt dabei die Frage offen, ob diese Pilze die Nagelerkrankung hervorgerufen oder sich nur sekundär in den durch eine — kulturell nicht nachweisbare — Trichophytie geschädigten Nägeln angesiedelt hatten.

Ferner teilt Pellier[10]) einen Fall mit, bei den seit etwa 25 Jahren an verschiedenen Zehen hyperkeratotische Veränderungen des Nagelbettes sowie Trübungen und Verfärbungen der Nagelplatte bestanden. Die erkrankten Nägel fielen von selbst ab, bevor sie bis an den freien Rand des Nagelbettes herangewachsen waren. In dem erkrankten Gewebe wurde ein Pilz nachgewiesen, der von Guillemin als der Soorgruppe nahestehend bestimmt wurde.

Neuerdings hat Kummer[11]) in der Wiener dermatologischen Gesellschaft eine Patientin vorgestellt, die seit 2 Jahren an einer mit Entzündung des Nagelbettes und Deformierung der Platte einhergehenden Nagelerkrankung litt, bei der gleichfalls Pilze der Soorgruppe gefunden wurden, und hat außerdem über 2 andere analoge Fälle berichtet.

Schließlich kann man auch unter den bisher mitgeteilten Fällen von Blastomykoseerkrankungen der Nägel [Dübendorfer[12]), Selenew[13]), Bourgeois[14])] den von Dübendorfer im Jahre 1904 aus der hiesigen Klinik beschriebenen Fall auf Grund der veröffentlichten histologischen, kulturellen und tierexperimentellen Untersuchungsbefunde mit einiger Wahrscheinlichkeit als Soormykose auffassen. Hier handelte es sich um eine seit über 2 Jahren bestehende Erkrankung zweier Fingernägel, die zu Veränderungen der Nagelsubstanz, zur Ansammlung eitriger, bröckeliger und faseriger Massen auf dem Nagelbett und zur Entzündung des Nagelwalls geführt hatte.

Bei keinem der Fälle wird über eine vorangehende, dispositionschaffende Schädigung der Nägel berichtet, möglicherweise nur deshalb nicht, weil die Patienten erst mit der ausgebildeten, seit langem bestehenden Affektion zur Beobachtung kamen, und die anamnestischen Angaben nicht ausreichend waren.

Dagegen läßt sich für den von uns beobachteten Fall, bei dem sich die Mykose der Nägel erst während des Aufenthaltes in der Klinik entwickelte, feststellen, daß der Infektion neben einer erheblichen Allgemeinschädigung des Organismus auch eine schwere lokale Schädigung des befallenen Nagelgebietes vorangegangen war.

Im einzelnen gestaltete sich das Krankheitsbild folgendermaßen:

I. Krankengeschichte.

Die 35jährige Putzmacherin Berta R., eine grazil gebaute, mittelgroße Frau, hatte wegen einer vor 2 Jahren erworbenen, seropositiven primären Lues vier kombinierte Salvarsan-Quecksilberkuren durchgemacht. Im Anschluß an die letzte Kur, bei der sie nicht wie bei den vorangegangenen Kuren Neo-Salvarsan sondern Salvarsan-Natrium erhalten hatte, erkrankte sie an einer allgemeinen Dermatitis und einer unter starker Schwellung auftretenden enanthemartigen Affektion der Mundschleimhaut, die ihre Aufnahme in die Klinik erforderlich machten (22. IX. 1918).

An den inneren Organen waren krankhafte Veränderungen nicht festzustellen. Das Blut enthielt im ccm 3,3 Millionen Erythrocyten und 8000 Leukocyten, darunter 1% eosinophile. Der Urin war frei von Eiweiß und Zucker. Die Wassermannsche Reaktion negativ.



Die Krankheitserscheinungen der Mundschleimhaut und Haut erwiesen sich als recht hartnäckig, begannen aber endlich nach etwa zweimonatlicher Behandlung unter starker Pigmentierung der Haut am übrigen Körper zu weichen, während sie gleichzeitig auf den bisher verschont gebliebenen behaarten Kopf übergriffen.

Außerdem traten jetzt multiple Schweißdrüsenabscesse in beiden Achselhöhlen auf, die monatelang anhielten, wiederholte Incisionen erforderlich machten und die ohnehin schon schwer geschädigte Patientin noch weiter bis zu einem Mindestgewicht von $34^1/_2$ kg herunterbrachten. Aus dem Absceßeiter wurde Staphylococcus pyogen. aureus in Reinkultur gezüchtet, während im Blut, das wegen des anhaltenden Fiebers wiederholt kulturell untersucht wurde, pathogene Keime nicht gefunden werden konnten. Es kam vorübergehend zu einer leichten Cystitis, die durch Bact. proteus — im Katheterurin reichlich als einziger Mikroorganismus nachgewiesen — hervorgerufen war.

Allmählich bildeten sich Hyperkeratosen aus teils in Form schwieliger Verdickungen an den Füßen, besonders an den Sohlen, teils in kleinwarziger Form an der Haut des Rumpfes unterhalb der Mamma.

Bedeutende Veränderungen hatten vor allem die Nägel erlitten. Die Fingernägel zeigten stark ausgeprägte Längsleisten und Querfurchen, die Platten erschienen im ganzen verdickt und bräunlich verfärbt, ihre Oberfläche stumpf und abgeschilfert, und unter ihrem freien Rande lagen starke keratotische Massen. Die Nägel der Zehen waren etwas weniger stark, aber immer noch recht erheblich verändert: die Platten teils im ganzen verdickt, teils trugen sie buckelförmige Erhebungen von Nagelsubstanz; unter dem freien Rande lagen gleichfalls verhornte Epithelmassen.

Am 19. I. 1919 wurde eine Auftreibung und grünlich-weißliche Verfärbung beider Kleinfingernägel in der Gegend der Lunula, begleitet von einer leichten Schwellung, Rötung und Druckschmerzhaftigkeit des Nagelwalls, festgestellt. Die Pat. gab an, diese Erscheinung seit 3 Tagen zu bemerken, ohne daß sie vorher Rhagaden oder Eiterung aus dem Nagelfalz beobachtet hätte. In den nächsten Tagen nahm die Auftreibung der Nägel sowie die Entzündung ihrer Umgebung zu. Gleichzeitig bildete sich dieselbe Affektion am rechten Daumen und linken Ringfinger aus. Am rechten Arm entwickelte sich eine Lymphangitis und eine diffuse Infiltration und Rötung der Haut der Ellenbeuge.

Darauf wurden die Nagelplatten beider kleiner Finger von der Wurzel aus, die nur lose im Falz saß, entfernt. Die Entfernung ging leicht ohne Blutung und Verletzung des Nagelbettes vor sich, so daß man den Eindruck hatte, daß die Nägel nicht weit von ihrer spontanen Ablösung gestanden hatten. Auf der Innenseite der Nagelplatten befanden sich an der Stelle, wo die grünlichweiße Verfärbung zu sehen gewesen war, geringe Mengen grünlich-weißen, bröckeligen Eiters, während weiter distalwärts keratotische Massen lagen. Auf der Außenseite, besonders an den Querfurchen, war die Nagelsubstanz teilweise oberflächlich aufgesplittert. Das Nagelbett zeigte nur in der Gegend der Matrix, wo der Eiter gelegen hatte, oberflächliche Defekte.

Bei der mikroskopischen Untersuchung des Eiters, die nur an dem Nagel des linken Fingers vorgenommen wurde, wurden zahlreiche Mycelfäden und ganz vereinzelt Pilze in Hefeform sowie detritusartige Massen und einzelne polynucleäre Leukocyten gefunden. Auf diesen Befund hin wurden Kulturen angelegt, die außer einigen banalen Bakterien wie Staphylococcus albus und pseudodiphtherieartigen Stäbchen — der extrahierte Nagel war vor



Feststellung des Pilzbefundes nicht steril aufbewahrt worden — zahlreiche hefeartige Kolonien ergaben.

Die Entzündungserscheinungen an den Endgliedern der kleinen Finger nahmen unter feuchten Verbänden schnell ab, auch die Rötung und Infiltration in der rechten Ellenbeuge ging zurück, nachdem sie sich vorher noch distalwärts auf die Innenseite des Vorderarms ausgebreitet hatte. Am Oberarm blieb noch einige Zeit ein derber Lymphstrang bestehen, ohne daß an der darüber gelegenen Haut Entzündungserscheinungen wahrzunehmen gewesen wären.

Nach einigen Tagen wurde auch der Nagel des rechten Daumens, wo die Entzündung weiter fortgeschritten war, unter allen aseptischen Kautelen entfernt. Die Platte war fester als an den Kleinfingernägeln mit dem Bett verbunden, so daß es zu leichten Defekten des Nagelbetts kam. Die unter der Nagelplatte gelegene Eitermenge war geringer und kompakter. Keratotische Ablagerungen waren gleichfalls vorhanden. Der freistehende Teil der Platte war nicht homogen, sondern bestand aus übereinandergeschichteten, verschieden weit reichenden Lamellen mit unregelmäßig zackiger Begrenzung. Im Eiter mikroskopisch der gleiche Befund wie zuvor, kulturell auf den verschiedensten Nährböden (Nähragar, Ascitesagar, Sabouraudscher Maltoseagar, Schüttelkulturen in hoher Schicht von Traubenzuckeragar) bei Brutschrank- wie bei Zimmertemperatur, Reinkultur eines hefeartigen Pilzes.

Nach einer Woche wurde schließlich auch der Nagel des linken Ringfingers, an dem sich in der Gegend des Nageloberhäutchens eine kleine Fistel gebildet hatte, entfernt. Der Befund war im allgemeinen der gleiche wie bei den andern Nägeln, nur wurden im mikroskopischen Bild neben Mycelien auch zahlreiche Kokken und in den Kulturen neben hefeartigen Kolonien Staphylococcus albus und pseudodiphtherieartige Stäbchen gefunden. Der Defekt in der Gegend der Matrix, wo der Eiter gelegen hatte, war tiefer als bei den anderen Nägeln und reichte weit unter den Nagelwall herunter.

Die Entzündungserscheinungen an den Nagelgliedern gingen nach den Extraktionen unter feuchten und später unter Salbenverbänden gut zurück. Die zunächst nachwachsende Nagelsubstanz zeigte eine höckerige Oberfläche, die spätere hatte normales Aussehen.

Kurz darauf traten noch an der 3. und 4. Zehe des linken Fußes und später am Ringfinger der rechten Hand leichte Nagelentzündungen auf. Sie äußerten sich in einer geringen Schwellung und Rötung des proximalen Teils des Nagelwalls, besonders an seinem medialen Winkel, und führten zur Bildung geringer Mengen trüben Exsudats, das bei Druck auf den proximalen Teil der Nagelplatte aus dem Nagelfalz hervordrang. In dem Exsudat wurden stets neben andern Keimen mikroskopisch Mycelfäden und kulturell Hefeformen nachgewiesen. Die Entzündungserscheinungen gingen unter feuchten Verbänden ohne Verlust der Nagelplatte zurück.

Kurz nach Beobachtung der ersten Nageleiterungen fiel bei Besichtigung des behaarten Kopfes ein intensiver Hefegeruch auf. Hier hatten die Entzündungserscheinungen stark zugenommen und hatten unter erheblichem Haarverlust zu einer diffusen Rötung und ödematösen Durchtränkung der Haut sowie zur Bildung zahlreicher stecknadelkopfgroßer, z. T. konfluierender Pusteln geführt. Die Behandlung des Kopfes erwies sich als überaus schwierig, so daß vielfach zwischen feuchten Verbänden verschiedener Art, Salben und Zinköl, das noch am besten vertragen wurde, gewechselt werden mußte. Bei Anwendung der feuchten Verbände hatten sich schon einige Zeit vor der Nagelerkrankung unter Beteiligung des schlecht entfernbaren Zinkoxyds auf der Kopfhaut dichte, von Eiter unterschichtete Krusten ausgebildet. In



diesen wurden nunmehr bei der vorgenommenen Untersuchung neben vielen anderen Keimen mikroskopisch ganz vereinzelte Mycelfäden und zahlreiche Hefeformen sowie kulturell hefeartige Kolonien gefunden, während sich nach vorangegangener mechanischer Entfernung der Auflagerungen und Desinfektion der Oberfläche weder in Schuppen noch in Pusteln der Kopfhaut noch an herausgezogenen Haaren Pilze nachweisen ließen.

Außerdem wurde auch noch an zahlreichen Stellen des übrigen Körpers nach Pilzen gesucht: in der Mundhöhle, in der Vagina, in den Leistenbeugen, sowie an mehreren Hautbezirken, wo noch Überreste der Dermatitis bestanden. Nirgends wurden Pilze gefunden: ebensowenig in Hornlamellen der Fußsohle, in Geschabseln von der freien Oberfläche der Platte gesunder und kranker Nägel und im Nagelfalz nichtinfizierter Nägel. Auch Urin und Blut erwiesen sich frei von Pilzen.

Die Entzündungserscheinungen auf dem behaarten Kopf hielten sich noch längere Zeit mit Schwankungen auf gleicher Höhe. Auch die Pilze waren noch etwa 7 Wochen hindurch nachzuweisen. Schließlich trat nach allmählicher mechanischer Entfernung der aufgelagerten Krusten unter Behandlung mit Borsäurelösungen Besserung ein, der positive Pilzbefund hörte auf, die Entzündung verschwand, und die Haare begannen nachzuwachsen.

Da sich inzwischen auch die Infiltrate in den Achselhöhlen resorbiert hatten, konnte die Patientin am 6. VI. 1919 aus der Klinik als geheilt entlassen werden. Bei der Entlassung wiesen sämtliche Finger- und Zehennägel, sowohl die infiziert gewesenen wie die andern, nur noch in der Nähe der freien Ränder geringe Unregelmäßigkeiten an der Oberfläche auf, während die nachgewachsene Nagelsubstanz normales Aussehen hatte. Die Hyperkeratosen unter den freien Nagelrändern, an Fußsohle und Rumpf waren verschwunden, die Melanodermie nur noch geringgradig. Die Kopfhaut war vollkommen reizlos, der Haarwuchs gleichmäßig dicht.

Ein Viertel- und ein Halbjahr nach der Entlassung stellte sich die Pat. wieder vor. Die Nägel waren gesund, das Kopfhaar stand wieder so dicht, wie es nach ihrer Angabe vor der Erkrankung gestanden hatte.

Zusammenfassend läßt sich das Krankheitsbild folgendermaßen charakterisieren:

Bei einer Patientin mit generalisierter, nach kombinierter Salvarsan-Quecksilberkur aufgetretener Dermatitis, die zur Schwächung des ganzen Organismus und zu einer Reihe verschiedener Infektionen führte, bildeten sich außer verschiedenen Zeichen der Arsenvergiftung keratotische Veränderungen, unter anderem an den Nägeln, aus. Im geschädigten Nagelgebiet entwickelten sich entzündliche zu Eiterabsonderung führende Prozesse, bei denen in allen untersuchten Nägeln Mycelfäden und Hefeformen, zum Teil in Reinkultur, gefunden wurden. Mikroorganismen von ähnlichem Aussehen konnten auch in krustösen Massen, die der stark entzündeten Kopfhaut aufgelagert waren, nachgewiesen werden, während sie am übrigen Körper, auch auf den Schleimhäuten, nicht konstatiert wurden.



II. Die pathogene Bedeutung der gefundenen Pilze.

Die Frage, ob den gefundenen Pilzen eine pathogene Bedeutung zukommt, muß für ihre verschiedenen Ansiedelungsstätten in verschiedenem Sinne beantwortet werden.

Daß sie an den Entzündungsvorgängen auf dem behaarten Kopf einen wesentlichen Anteil hatten, ist nicht anzunehmen, da sie, wie bereits erwähnt, weder in der Oberflächenschicht der Kopfhaut noch in den Pusteln — die Staphylococcus aur. enthielten — noch an der Oberfläche oder im Innern herausgezogener Haare, sondern nur in den Krusten, die der Kopfhaut auflagen, gefunden wurden.

Um ein Bild von der Zusammensetzung dieser Auflagerungen und der Menge der in ihnen vorhandenen Pilze zu gewinnen, wurden Teile von ihnen in Alkohol gehärtet, in Paraffin eingebettet und in Sagittalschnitten untersucht. Zur Darstellung der Pilze wurde nach Waelsch, zu der der sonstigen Bestandteile mit Löfflerschem Methylenblau gefärbt. Die Auflagerungen bestanden in ihrem äußeren Teil hauptsächlich aus Massen degenerierter Epithelien, zwischen denen polynucleäre Leukocythen und Züge anscheinend wohlerhaltener, z. T. parakeratotischer Hornlamellen lagen, und in ihrem inneren, der Kopfhaut zugekehrten Teil aus einer Schicht polynucleärer Leukocyten. In beiden Schichten, besonders in der äußeren, lagen große Massen teils grampositiver, teils gramnegativer Bakterien. Auch die Pilze — hauptsächlich Hefeformen, nur vereinzelt Mycelien — waren in großer Menge vorhanden und gleichfalls über sämtliche Schichten verteilt, bevorzugten aber ebenso wie die Bakterien die äußere Schicht, wo sie sich besonders dicht, in langen Reihen angeordnet, in den Hornlamellen angesiedelt hatten.

Wenn auch den nur in abgestoßenen, macerierten Epidermismassen wuchernden Pilzen ein Anteil an den örtlichen Entzündungserscheinungen nicht zugesprochen werden kann, so hat diese Brutstätte doch möglicherweise insofern eine gewisse pathogene Bedeutung, als es nicht unwahrscheinlich ist, daß von hier aus die Übertragung der Pilze auf die Nägel stattgefunden hat.

Dafür, daß die Pilze an den Nägeln pathogene Wirkungen entfaltet haben, spricht in erster Reihe die Tatsache, daß sie sich hier im kranken Gewebe nachweisen ließen.

Einer der exstirpierten Fingernägel, der Nagel des rechten Daumens, wurde nach Einbettung in Celloidin in Sagittalschnitten untersucht, die mit Hämatoxylin-Eosin, Löfflerschem Methylenblau sowie nach Gram in den Modifikationen von Weigert und Waelsch gefärbt wurden. Die Pilze wurden durch sämtliche Färbemethoden dargestellt, hoben sich aber am deutlichsten bei der Färbung nach Waelsch vom Gewebe ab, während sich zur Darstellung ihrer Struktur, soweit sie innerhalb schwach färbbaren Gewebes lagen, Löfflersches Methylenblau als besonders geeignet erwies.

Die Nagelplatte zeigte in ihrem distalen Ende bis über die mittleren Bezirke hinaus Aufsplitterungen, zwischen denen keratotische, z. T. polynucleäre Leukocyten enthaltende Massen lagen. Sie war in der Gegend der Wurzel auf ihrer



Ober- und Unterseite von einem schmalen, vereinzelte Leukocyten tragenden Epithelsaum bekleidet, der auf der Unterseite distalwärts durch parakeratotisches, fast leukocytenfreies Gewebe abgelöst wurde. Dieses Gewebe zeigte z. T. eine circuläre, geschichtete, epithelperlenartige Anordnung, wie sie Heller[15]) bei ekzematösen Veränderungen der Nägel beschreibt, und wie sie nach Sabouraud[16]) auch bei Staphylokokkenerkrankungen der Nägel vorzukommen scheint.

Pilze waren sowohl in der Substanz der Nagelplatte wie in dem darunter gelegenen Gewebe nachzuweisen, während sie in dem der Platte aufliegenden Epithelsaum fehlten. Im allgemeinen traten sie in Form von Mycelfäden, die sich im Bereich der Platte durch besonderen Reichtum an Vakuolen auszeichneten, und nur ganz vereinzelt in Hefeform auf.

In der Nagelplatte fehlten die Pilze im proximalen sowie im distalen Abschnitt, ferner in den der freien Oberfläche zugekehrten Schichten und in den zwischen der aufgesplitterten Nagelsubstanz gelegenen keratotischen Massen. Sie waren hauptsächlich in dem dem Nagelbett aufliegenden unteren Drittel der Platte zu finden, wo sie in langen, zum großen Teil parallel der Oberfläche verlaufenden Zügen innerhalb der Hornlamellen lagen, die an diesen Stellen eine verstärkte Färbbarkeit und, wie man den Eindruck hatte, auch einen erhöhten Quellungsgrad aufwiesen.

In dem unterhalb der Platte gelegenen Gewebe fehlten die Pilze nur im Bereiche der Wurzel und waren in den weiter distalwärts gelegenen, aber noch zur Matrix gehörenden Epithelschichten sowie in dem parakeratotischen Gewebe nachzuweisen, wo sie besonders dicht in den Epithelperlen — sowohl in den peripheren, circulären Schichten wie in dem aus degenerierten Epithelien bestehenden Zentrum — lagen. Mit vereinzelten, besonders langfädigen Exemplaren reichten sie bis in die unter dem freien Nagelrand gelegenen keratotischen Massen hinein.

Andere Mikroorganismen als diese Pilze waren weder in der Nagelplatte noch in dem ihr anhaftenden Gewebe aufzufinden.

Dieses Untersuchungsergebnis sprach dafür, daß die akute, entzündliche Erkrankung der Nägel durch die gefundenen Pilze hervorgerufen worden war.

Gegen die Annahme, daß die Pilze wie auf der Kopfhaut auch an den Nägeln nur als Saprophyten teils in abgestorbenen unter der Nagelplatte gelegenen keratotischen Massen teils in gleichfalls abgestorbenen vor ihrer spontanen Ablösung befindlichen Platten gewuchert wären, sprach unter anderem, daß die ergriffenen Nagelplatten vor dem Auftreten der Entzündung nicht stärker verändert gewesen waren als die Platten der anderen Nägel, die keineswegs abstarben, sondern, ohne abzufallen, allmählich durch nachwachsende normale Nagelsubstanz ohne Kontinuitätstrennung verdrängt wurden.

Weiterhin muß man noch die Frage erörtern, ob nicht die akuten Entzündungserscheinungen durch andere Mikroorganismen hervorgerufen sein konnten, und die Pilze nur im anderweitig infizierten Gewebe gewuchert waren. Hierauf wäre erstens zu erwidern, daß im Nagel des rechten Daumens außer diesen Pilzen bei kultureller und histologischer Untersuchung keine anderen Mikroorganismen gefunden wurden. Wenn man dagegen noch



einwenden könnte, daß die anderen Keime durch die nachträglich eingedrungenen Pilze schon hätten vernichtet sein können, wäre zweitens darauf hinzuweisen, daß in sämtlichen 6 erkrankten Nägeln — 4 Finger- und 2 Zehennägeln —, die untersucht worden sind, stets Pilze zu finden waren, was wohl so einheitlich kaum der Fall gewesen wäre, wenn andere Keime die Entzündung verursacht hätten.

Es könnte auffallend erscheinen, daß eine Nagelmykose von so lebhaften Entzündungsvorgängen — Nagelbetteiterung und entzündliche Schwellung des Nagelwalls — begleitet war. Doch haben auch die übrigen Autoren, von denen Nagelerkrankungen gleicher Art beschrieben worden sind, außer Pellier, dessen Patient aber die Affektion bereits seit 25 Jahren hatte, derartige Vorgänge beobachtet. Außerdem beweisen sie schon deswegen nichts für eine Mitbeteiligung von banalen Eitererregern, weil nach Sabouraud zum charakteristischen Bild der von Eitererregern — Staphylokokken — erzeugten eigentlichen Onychien im allgemeinen gar kein akut entzündlicher sondern ein chronisch torpider Verlauf gehört.

Auf Grund dieser Auseinandersetzungen erscheint der Schluß berechtigt, daß die Entzündung der Nägel durch die gefundenen Pilze hervorgerufen worden war.

Wenn man sich nun die Frage vorlegt, auf welchem Wege die Pilze von der Kopfhaut in die Nägel hereingekommen sind, so kann man eine Einwanderung auf dem Blutwege außer aus anderen Gründen schon wegen der geringen Allgemeinerscheinungen ausschließen. Demnach bleibt nur die Annahme übrig, daß die Einwanderung von der Oberfläche aus erfolgt ist, entweder auf direktem Wege, durch Berührung des Kopfes bzw. der abgelegten Verbandstoffe, oder, wie es wegen des Befallenseins von Zehennägeln nicht ganz unwahrscheinlich ist, auf indirektem Wege, etwa durch Vermittlung des Badewassers, obwohl man auch annehmen könnte, daß sich vom Kopf aus zunächst die Fingernägel und von den Fingernägeln aus später die Zehennägel infiziert hätten.

Weiterhin wäre zu erörtern, welchen Weg die Pilze von der Oberfläche aus in das Innere des Nagels genommen haben. Daß sie nicht durch die Nagelplatte hindurch eingedrungen sind, kann man aus dem Fehlen der Pilze in der äußeren Schicht des histologisch untersuchten Nagels schließen. Dagegen gibt die histologische Untersuchung darüber keinen Aufschluß, ob die Infektion vom freien Rande oder vom Nagelfalz aus erfolgt ist. Doch kann man nach dem klinischen Bilde, wo sich besonders bei einigen weniger stark ergriffenen Nägeln — den Zehennägeln und dem Nagel des rechten Ringfingers — die Entzündungserscheinungen auf den proximalsten Teil des Nagels be-



schränkten, mit Wahrscheinlichkeit annehmen, daß die Infektion vom proximalen Teil des Nagels aus erfolgt ist.

Es wäre nur noch zu besprechen, ob die lymphangitischen Veränderungen am rechten Oberarm gleichfalls durch die in den Nägeln gefundenen Pilze oder durch Bakterien hervorgerufen waren. Eine bakterielle Infektion kann schon deswegen nicht ausgeschlossen werden, weil von den beiden zur Zeit des Auftretens der Lymphangitis erkrankten Nägeln der rechten Hand nur der Nagel des Daumens bakteriologisch untersucht worden war und sich als ausschließlich mit Pilzen infiziert erwiesen hatte, während eine bakteriologische Untersuchung des Kleinfingernagels nicht stattgefunden hatte, so daß für diesen Nagel die Möglichkeit einer Mischinfektion bestand. Im Sinne einer bakteriellen Lymphangitis sprach sehr stark das Ergebnis von biologischen Reaktionen, die mit dem Serum der Patientin und mit der Patientin selbst vorgenommen wurden.

Nach Widal, Abrami, Joltrain, Brissaud und Weill[17]) geben die Seren von Soorkranken — es wird weiter unten bewiesen werden, daß die hier gefundenen Pilze der Soorgruppe angehören — eine schwache Agglutination mit Soorpilzen und eine stärkere mit Aufschwemmungen von Sporotrichosesporen. Wenn man auch nicht annehmen konnte, daß bei einer oberflächlichen, kurzfristigen Erkrankung, wie sie die beobachtete Nagelaffektion darstellte, die Bildung von Antikörpern hervorgerufen würde, so hätte man sie doch wohl bei einer Erkrankung der Lymphgefäße — und ebenso im Falle eines Eindringens der Pilze in die Blutbahn; s. oben — erwarten können.

Indessen verliefen alle Agglutinationsversuche, die mit den gefundenen Pilzen, ferner mit verschiedenen Soorpilzen sicherer Provenienz sowie mit Sporotrichosesporen nach den Vorschriften der Autoren angestellt wurden, in den Serumkonzentrationen von 1 : 10 bis 1 : 160 negativ. Auch die Komplementbindungsreaktion ergab mit verschiedenen nach der Vorschrift von Leuchs[18]) hergestellten Soorextrakten, unter anderem auch mit Extrakten der eigenen Stämme, ein negatives Resultat.

Ebenso verliefen Pirquetsche Reaktionen, zu denen dichte Aufschwemmungen durch Hitze abgetöteter Pilze — teils der aus dem Körper gezüchteten, teils erwiesener Soorstämme — verwandt wurden, bei der erkrankten Patientin nicht anders als bei einigen soorunverdächtigen Patientinnen.

Zusammenfassend läßt sich das Ergebnis der Betrachtungen dieses Abschnitts folgendermaßen formulieren:

Die beobachteten entzündlichen Nagelerkrankungen waren hervorgerufen durch die im erkrankten Gewebe

gefundenen Pilze. Die Pilze sind wahrscheinlich von der Kopfhaut aus übertragen worden, wo sie in großer Menge als Saprophyten in abgestoßenen, macerierten Epidermismassen wucherten. Die Übertragung ist nicht auf dem Blutwege sondern von der Oberfläche her erfolgt, von wo aus die Pilze durch den proximalen Teil des Nagelfalz in den Nagel eingedrungen sind. Die die Nagelerkrankung begleitende Lymphangitis des rechten Armes war wahrscheinlich nicht mykotischen Ursprungs.

III. Nähere Bestimmung der gefundenen Pilze.

Wenn für die vorangegangenen Ausführungen die Voraussetzung bestanden hatte, daß die in den Nägeln und auf der Kopfhaut der Patientin gefundenen Pilze identisch seien, so bedurfte diese Voraussetzung besonders deswegen noch weiterer Beweise, weil die Pilze insofern gewisse Unterschiede untereinander aufwiesen, als sie auf der Kopfhaut in Hefe- und Mycelform, in den Nägeln dagegen fast ausschließlich in Mycel- und nur ganz vereinzelt in Hefeform aufgetreten waren. Aus diesem Grunde wurde eine Reihe von vergleichenden Untersuchungen mit Reinkulturen der vom Kopf und aus verschiedenen Nägeln gezüchteten Pilze angestellt.

Gleichzeitig handelte es sich darum, eine Einordnung dieser Pilze ins System vorzunehmen.

Hierbei war schon durch das Resultat der direkten mikroskopischen Untersuchung insofern eine bestimmte Richtung gegeben, als die vorhandenen Hefeformen auf die Gruppe der Blastomyceten und die gleichzeitig in den Läsionen gefundenen Mycelien auf die Untergruppe der sooräbnlichen Pilze hinwiesen.

Immerhin waren zu einer exakten Bestimmung der Pilze noch weitere Untersuchungen erforderlich, zu denen vergleichsweise einige sichere Soorstämme herangezogen wurden, die teils aus der soorkranken Mundschleimhaut von Säuglingen selbst gezüchtet (bezeichnet als Stamm Kinderklinik A und B), teils aus der Sammlung des hiesigen Hygienischen Instituts bezogen waren (Stamm Hygienisches Institut I und II).

Die Untersuchungen erstreckten sich auf eine Reihe von kulturellen, mikroskopischen, tierexperimentellen und serologischen Methoden, die in den einschlägigen Kapiteln des Kolle-v. Wassermannschen Handbuchs von Plaut[19]) und von Buschke[20]) angegeben sind*).

Alle diese Methoden zur Differenzierung der Pilze heranzuziehen.

*) Eine ausführliche Zusammenstellung der Soorliteratur hat neuerdings Fischl[21]) veröffentlicht.



war deswegen erforderlich, weil sonst eine sichere Gruppierung wegen der vielfachen Übergänge zwischen den einzelnen Gliedern der Blastomycetengruppe nicht möglich gewesen wäre.

A. Kulturelle Untersuchungen.

Die Kulturen wurden teils in Zimmer-, teils in Brutschranktemperatur (37°) gehalten. Das Wachstum sämtlicher Kulturen ging bei Brutschranktemperatur schneller vor sich, erreichte aber bei Zimmertemperatur — nur nach längerer Zeit — die gleiche Stärke. Sämtliche Stämme entwickelten in der Kultur einen säuerlichen, hefeartigen Geruch.

Gelatineplatten (10 proz. Nährgelatine): Bei den vom Kopf und dem rechten Daumennagel gezüchteten Stämmen die oberflächlichen Kolonien porzellanweiß, gewölbt, schwach glänzend, rund, scharfrandig, bei mikroskopischer Betrachtung fein granuliert; die tiefen Kolonien leicht gelblich und rund. Ausläufer entwickelten sich während einmonatiger Beobachtung nicht. Keine Verflüssigung.

Dasselbe Verhalten bei den Stämmen Kinderklinik A und B.

Bei dem Sammlungsstamm Hygienisches Institut I nach 10 Tagen Wachstum radiär gerichteter fädiger Ausläufer, die bei den oberflächlichen Kolonien kürzer und spärlicher als bei den tiefliegenden waren.

Gelatinestich (10 proz. Nährgelatine): Kulturen von Stamm Kopf und von 5 aus verschiedenen Nägeln gezüchteten Stämmen:

An der Oberfläche porzellanweißer, mattglänzender, flachgewölbter, glattrandiger Knopf, um den Stichkanal herum perlschnurartig aneinandergereihte, weißliche Kügelchen. Nach 19 Tagen in allen Kulturen vom Stich ausgehende, feine baumartige Verzweigungen. Keine Verflüssigung.

Bei Stamm Kinderklinik B dasselbe, nur traten die Verzweigungen etwas später auf; bei Stamm Kinderklinik A noch nach 2 Monaten keinerlei Verzweigungen.

Bei den Stämmen Hygienisches Institut I und II Wachstum an der Oberfläche flacher, matter, gefältelt, Rand gezackt. Vom Stichkanal aus bereits nach einer Woche Beginn der Verzweigung.

Agarstich (37°): Ungefähr dasselbe Wachstum wie in Gelatine. Überall, auch bei Stamm Kinderklinik A, Verzweigungen; bei den Sammlungsstämmen am reichlichsten.

Maltose-Schrägagar (37°): Wachstum mit bräunlicher Farbe, die je nach der Eigenfarbe des Agars verschieden intensiv ist; besonders intensiv bei Verwendung der braunen Pariser Maltose.

Bierwürzegelatine: Stichkulturen der Stämme vom Kopf, von den Nägeln, Kinderklinik A und B, Hygienisches Institut I und II nach 5 Tagen verflüssigt.



Plattenkulturen langsamer verflüssigt, besonders langsam die Sammlungsstämme.

Bierwürze (Zimmertemperatur): Überall etwa eine Woche lang Gasentwicklung. Flüssigkeit klar. Dicker, schleimiger Bodensatz. Bei den von der Patientin gezüchteten Stämmen keine Kahmhaut, dagegen bei den Sammlungsstämmen nach 12tägigem Wachstum.

Bouillon (37°): Bei sämtlichen Stämmen Flüssigkeit klar, feinflockiger Bodensatz.

Lackmusmolke-Merck (37° und Zimmertemperatur): Bei sämtlichen Stämmen Flüssigkeit klar, feinflockiger Bodensatz. Anfänglich geringe Rötung, später in schwache Blaufärbung umschlagend. Überall Entwicklung sehr zarter, leicht zerreißbarer Oberflächenhäute.

Verhalten gegenüber verschiedener Zuckerarten: Zu den Untersuchungen wurden die Monosaccharide Dextrose, Laevulose, Galaktose und die Disaccharide Maltose, Saccharose, Lactose in Merckschen reinen Präparaten („purissim.") herangezogen.

Zur Untersuchung auf Säurebildung dienten bei Zimmer- und Brutschranktemperatur aufbewahrte, zuckerhaltige ($^1/_2$ %), durch Azolitmin gefärbte Nährlösungen, wie sie von Reichenbach zur quantitativen Bestimmung der von Bakt. coli aus Milchzucker abgespaltenen Säure angegeben worden sind (S. Quantz 22).

Das Wachstum der Pilze war in diesen Lösungen nicht sehr üppig, aber auch nicht auffallend schwach.

Alle Stämme (vom Kopf, von sämtlichen untersuchten Nägeln, Stamm Kinderklinik A und B, Hygienisches Institut I und II) zersetzten Dextrose, Lävulose, Maltose und in ganz geringem Grade auch Galaktose unter Säurebildung; dagegen trat bei Saccharose und Lactose keine Änderung des Farbtons ein.

Zur Untersuchung auf Gasbildung wurden zunächst Stich- und später Schüttelkulturen in Nähragar, dem $^1/_2$ % der verschiedenen Zuckerarten zugesetzt war, angelegt.

Aber weder bei Brutschrank- noch bei Zimmertemperatur konnte eine Gasentwicklung festgestellt werden, auch nicht, als, um ein besseres Wachstum zu erzielen, statt des gewöhnlichen schwach alkalischen schwach saurer Agar verwandt wurde. Bei den Stichkulturen war das Wachstum an der Oberfläche und längs des Stichkanals allgemein bei denjenigen Zuckerarten, aus denen in der Nährlösung Säure abgespalten worden war, — auch bei Galaktose — stärker als in zuckerfreiem Agar; das Wachstum an der Oberfläche außerdem auch bei Saccharose, obwohl hier eine Zersetzung unter Säurebildung nicht nachgewiesen werden konnte.

Nunmehr wurden die Untersuchungen auf Gasentwicklung in



flüssigen Nährböden (schwach alkalische Nährbouillon mit 1% Zucker), die in Gärkölbchen gefüllt und bei 37° gehalten wurden, vorgenommen.

Sämtliche Stämme, die von der Patientin gezüchteten wie die vier sicheren Soorstämme, *bildeten in geringer Menge Gas aus Dextrose, Lävulose und Maltose, dagegen kein Gas aus Galaktose, Saccharose und Lactose.* Bei Dextrose trat die Gasbildung am schnellsten, bei Lävulose am langsamsten auf. Die einzelnen Stämme differierten im übrigen ein wenig in der Stärke der Gasentwicklung, aber die verschiedenen von der Patientin gezüchteten Stämme verhielten sich dabei ungefähr gleichartig.

Vergleicht man diese Resultate der kulturellen Untersuchungen mit den Angaben der Literatur über das Verhalten der Soorpilze, so *kann man im allgemeinen eine Übereinstimmung feststellen*, einzig und allein fällt die Tatsache auf, daß in den Gelatineplatten die tiefliegenden Kolonien keine fädigen Ausläufer gebildet hatten, wie sie bei Soor beschrieben worden sind, und wie sie auch bei den Sammlungsstämmen aufgetreten waren. Indessen kann man dieser Differenz eine Bedeutung deswegen nicht beimessen, weil erstens einmal Verschiedenheiten im Aussehen echter Soorkolonien bekannt sind [*Grasset*[23]), *Noisette*[24])], weil zweitens die beiden von Soorkranken isolierten Pilze (Stamm Kinderklinik A und B) sich ebenso verhielten, und weil drittens das Wachstum der Pilze in Gelatine- und Agarstichkulturen bewies, daß sie imstande waren, fädige Ausläufer in festen Nährböden zu bilden.

Das Verhalten der Pilze den verschiedenen Zuckerarten gegenüber entsprach vollkommen den Angaben, die *Fischer* und *Brebeck*[25]) über das Gärungsvermögen der Soorpilze gemacht haben. Nur über das Verhalten der Soorpilze zur Galaktose, wo eine schwache Zersetzung unter Säure- und ohne Gasbildung festgestellt wurde, scheinen Beobachtungen bisher nicht vorzuliegen. Wenn sich in den festen Nährböden, die zur Prüfung der Gasabspaltung aus Zucker im allgemeinen weniger bei Pilzuntersuchungen als in der bakteriologischen Technik Verwendung finden, eine durch Risse im Nährsubstrat kenntliche Gasentwicklung nicht nachweisen ließ, so lag das wahrscheinlich an ihrer geringen Intensität, die eine Diffusion des gebildeten Gases ohne Verletzung des Nährbodens gestattete.

B. Mikroskopische Untersuchungen.

Über das Aussehen der Pilze in den Nägeln und den Auflagerungen auf der Kopfhaut ist weiter oben schon Näheres berichtet worden. Es sei hier nur noch nachgetragen, daß sie — wenn auch nicht in allen Exemplaren gleichmäßig stark — nach *Gram* färbbar waren, daß sich in den Mycelien durch Scharlach R *Fett* in



feinsten Tröpfchen und größeren Tropfen sowie durch Jod Glykogen darstellen ließ, und daß die Mycelien in einzelnen Nägeln, wo eine Mischinfektion vorlag, gelegentlich Verzweigungen und Chlamydosporen aufwiesen. Vorweggenommen sei, daß auch in den experimentell an Tieren gesetzten Läsionen die Pilze zum überwiegenden Teil in Mycel- und nur zum kleinen Teil in Hefeform auftraten.

Im Gegensatz hierzu überwogen in den Kulturen im allgemeinen die Hefeformen, besonders auf der Oberfläche fester Nährböden, wo nur ganz vereinzelt einmal ein Mycelfaden zu sehen war.

Die Hefezellen waren etwa 4—5 μ lang und 4 μ breit, hatten also zu einem Teil — der vorherrschend war — eine schwach ovale, zum andern Teil eine runde Form; vereinzelt kamen auch mehr in die Länge gezogene, schlauchförmige Zellen vor.

Das gleiche mikroskopische Bild boten auch die beiden Kulturen, die von soorkranken Säuglingen gewonnen waren, während bei den beiden Sammlungsstämmen die längeren Formen häufiger waren, und auch eine größere Neigung zur Mycelbildung bestand.

Die größeren Hefezellen hatten eine doppelt konturierte Membran und zeigten im Innern das große, von den meisten Autoren als Kern gedeutete Gebilde. Sie waren in Präparaten, die mit Löfflerschem Methylenblau gefärbt waren, vielfach umgeben von einer metachromatisch gefärbten Schicht, die an Stellen, wo mehrere Zellen in Haufenform aneinanderhafteten, teilweise eine größere Mächtigkeit zu besitzen schien.

Die Zahl der Mycelfäden war bei allen Stämmen je nach der Zusammensetzung des Nährbodens und je nach dem Alter der Kultur verschieden. Besonders zahlreich traten sie in Lackmusmolke auf, wo sie schon nach 36stündiger Bebrütung etwa ebenso stark wie die Hefeformen vertreten waren.

Sie besaßen im allgemeinen eine doppelt konturierte Membran, die nur an älteren degenerierten Exemplaren mitunter zu fehlen schien. Zum größten Teil waren sie septiert, nur bei wenigen, vor allem bei besonders langfädigen Formen, war eine Septierung nicht wahrzunehmen. Sie enthielten je nach dem Alter der Kultur verschieden zahlreiche Vakuolen und Granula, die sich teilweise intensiv metachromatisch färbten.

Chlamydosporen wurden von sämtlichen Stämmen, sowohl von den sicheren Soorstämmen wie vor allem von den bei der Patientin gezüchteten Stämmen, gebildet. Sie traten besonders zahlreich in alten Bierwürzekulturen auf und saßen meist am Ende von Mycelfäden oder von Verzweigungen, die von diesen ausgingen, selten an der Seitenwand oder im Verlauf der Fäden; teilweise lagen sie auch frei. Ihr



Aussehen entsprach ganz den Beschreibungen, die Linossier und Roux[26]) von ihnen gegeben hatten: große, kugelförmige, von einer dichten Hülle umgebene Gebilde, die im Innern zahlreiche kleine Körnchen enthielten oder gröbere, kranzförmig um einen großen Innenkörper angeordnete Körner oder auch diesen Innenkörper allein.

Endosporen, wie sie Fischer und Brebeck oder Vuillemin[27]) beschrieben haben, konnten weder bei den sicheren Soorstämmen noch in den zu identifizierenden Kulturen nachgewiesen werden. Auch durch Züchtung auf Gipsblöckchen bei 25° C, die teils in Nährlösungen [Vorschrift von Buschke], teils in sterilem Wasser [Vorschrift nach Heim[28])] gehalten und teils mit jungen, teils mit alten Kulturen (Heim) beschickt wurden, wurde Sporenbildung nicht hervorgerufen. Die Untersuchung auf Sporen wurde im hängenden Tropfen und mittels der Möllerschen Sporenfärbung vorgenommen.

Auch Plaut hat die Angaben über Sporenbildung bei Soorpilzen, wie sie einerseits von Fischer und Brebeck andererseits von Vuillemin gemacht wurden, an seinen Stämmen nicht bestätigen können.

Somit entsprachen auch die mikroskopischen Beobachtungen an den bei der Patientin gezüchteten Stämmen durchweg den Befunden, wie man sie bei Soorpilzen zu erhalten pflegt.

C. Tierversuche.

Die Tierversuche, die sämtlich mit Kulturmaterial vorgenommen wurden, erstreckten sich nach zwei Richtungen: Erstens wurde eine Reihe subcutaner, intraperitonealer und intravenöser Injektionen ausgeführt, und zweitens wurde versucht, auf tierischen Schleimhäuten experimentell Soorplaques hervorzurufen.

Vergleichsweise wurden zu den meisten Versuchen neben den Stämmen der Patientin die sicheren Soorstämme herangezogen.

Zu den Injektionsversuchen wurden weiße Mäuse, Meerschweinchen und Kaninchen verwandt.

Injektionsversuche mit weißen Mäusen.
Infektion mit je $^1/_5$ Normalöse 24stündiger Agarkultur.

Stamm	Intravenös (Schwanzvene)	Subcutan	Intraperitoneal
Kopf	+ nach 30 Stunden. Milz groß, sonst Sektion o. B. Kulturell aus Herzblut u. Milz Pilze.	Vorübergehende Infiltration der Impfstelle. Lebt nach 3 Monaten.	Lebt nach 3 Monaten.
Daumen	+ nach 18 Stunden. Sonst dasselbe wie bei Kopf.	Vorübergehende Infiltration der Impfstelle. + nach 40 Tagen, Sektion o. B.	Lebt nach 3 Monaten.



Injektionsversuche mit weißen Mäusen (Fortsetzung).

Stamm	Intravenös (Schwanzvene)	Subcutan	Imtraperitoneal
4. Zehe	+ nach 30 Stunden. Dasselbe wie b. Kopf.	Dasselbe wie bei Kopf.	+ nach 8 Tagen. Abscesse in den Nieren.
Kinderklinik A	+ nach 18 Stunden. Sonst dasselbe wie bei Kopf.	Vorübergehende Infiltration der Impfstelle. + nach 35 Tagen. Angefault.	+ nach 2 Monaten, Darmkatarrh. Sonst Sektion o. B. Kulturell o. B.
Hygien. Inst. I.	+ nach 18 Stunden. Sonst dasselbe wie bei Kopf.	Schwaches Infiltrat d. Impfstelle. + nach 35 Tagen. Angefault.	+ nach 3 Monaten. Sektion o. B.

Injektionsversuche mit Meerschweinchen.
Infektion mit je $^1/_2$ Normalöse 24stündiger Agarkultur.

Stamm	Subcutan	Intraperitoneal
Kopf	Infiltration, zur Erweichung, aber nicht zur Perforation führend. Nach 4 Monaten lebend.	Lebt nach 4 Monaten.
Daumen	Dasselbe.	Dasselbe.
4. Zehe	Dasselbe.	+ nach 2 Monaten. Dünndarmkatarrh, sonst Sektion o. B. Kulturell keine Pilze.
Kinderklinik A	Dasselbe.	Lebt nach 4 Monaten.
Hygien. Inst. I.	Infiltrat geringer, bereits nach 12 Tagen resorbiert. Nach 4 Monaten lebend.	Dasselbe.

Injektionsversuche mit Kaninchen.

Die Injektionsversuche wurden mit den Stämmen Kopf, Daumen. Kinderklinik A und Hygienisches Institut I zwecks Herstellung von Immunseren vorgenommen. Hierzu wurden lebende Pilze verwandt, weil es nicht gelingt, durch abgetötete Soorkulturen Immunität zu erzeugen (Plaut); und zwar wurde alle 5 Tage eine Viertelnormalöse 24stündiger Agarkultur intravenös gegeben. Diese Dosis erwies sich teilweise als zu hoch.

Die Kaninchen „Kopf“ und „Daumen“ gingen bereits am 4. bzw. 5. Tage nach der ersten Injektion ein.

Die Nieren der Tiere waren etwa auf das 3fache der normalen Größe angeschwollen, ihre Rindensubstanz mit einer Unzahl hirsekorn- bis stecknadelkopfgroßer Absceßchen durchsetzt, während an der Marksubstanz mit bloßem Auge Veränderungen nicht wahrnehmbar waren. Außerdem wurden an verschiedenen Stellen des Magendarmkanals — in der Wand des Magens, verschiedener Dünndarmteile und des Blinddarms — Absceßchen gefunden, ebenso bei einem der



beiden Tiere auch vereinzelte Herde in der Herzmuskulatur, während bei dem andern eine nähere Untersuchung des Herzens nicht stattgefunden hatte.

Bei mikroskopischer Untersuchung von Schnittpräparaten der Nieren sah man in den Absceßchen degenerierte Epithelzellen, Leukocyten, Lymphocyten, eine große Menge von Detritus und zahlreiche Pilze — meist in Mycelform —, die besonders dicht an der Peripherie der Herde lagen. Außerdem fanden sich auch zahlreiche Pilzansammlungen in Glomerulis und Harnkanälchen ohne entzündliche Reaktion. Vereinzelt waren derartige Pilzkonglomerate auch in der Marksubstanz anzutreffen.

Das mit Stamm Kinderklinik A geimpfte Tier starb 7 Tage nach der 3. intravenösen Injektion. Bei der Sektion konnte ein charakteristischer Befund nicht erhoben werden.

Das 4. Tier, mit dem Sammlungsstamm Hygienisches Institut I geimpft, überstand ohne sichtliche Schädigung 4 intravenöse Injektionen, nach denen weitere Impfungen nicht mehr vorgenommen wurden.

Übertragung der Pilze auf Schleimhäute.

Von der Erfahrungstatsache ausgehend, daß eine Infektion der Schleimhäute mit Soor fast nur bei geschädigten Tieren gelingt, wurde zunächst versucht, bei einer Reihe von 6 ausgewachsenen Meerschweinchen, die an fortgeschrittener Impftuberkulose litten, auf der Mundschleimhaut Soorplaques durch Impfung mit Kulturmaterial zu erzeugen. Je 2 Tiere wurden mit Stamm Kopf, Daumen und Kinderklinik A geimpft. Die Impfung wurde mit einem Gemisch von 24stündiger und 12tägiger Agarkultur, das intensiv auf die Schleimhaut eingerieben wurde, vorgenommen. Bei der Hälfte der Tiere wurden vorher auf der Schleimhaut oberflächliche Verletzungen gesetzt. Bei keinem der Tiere bildeten sich Soorplaques aus.

Ferner wurden ein ausgewachsenes, nach einer abgeheilten Impfsyphilis mit großen, toxisch wirkenden Dosen Silbersalvarsan behandeltes und dadurch schwer geschädigtes Kaninchen sowie zwei 6 Wochen alte, durch vorangegangenes Hungern bereits geschädigte und weiterhin fast ohne Nahrung belassene Kaninchen mit Agarkulturen der von Kopf und Daumen gezüchteten Stämme stomachal und die beiden jungen Tiere zugleich vaginal nach vorheriger Bearbeitung der Schleimhäute mit dem scharfen Löffel geimpft.

Bei dem einen der jungen Tiere wurde 4 Tage nach der Impfung auf der Vaginalschleimhaut eine kleine, weiße, krümelige Auflagerung festgestellt, die aus Epithelien, Leukocyten, zahlreichen Hefezellen sowie einigen Mycelien bestand, bei dem andern 5 Tage nach der Impfung auf der Zunge eine stecknadelkopfgroße, leicht abstreifbare, weiße Auflage-



rung, die Epithelien, zahlreiche Bakterien und eine erhebliche Menge von Mycelien sowie einige Sproßformen enthielt. Bei dem ausgewachsenen Tier wurde nichts Soorverdächtiges gefunden.

Endlich wurden noch drei ausgewachsene hungernde Kaninchen nach dem von Stoos (zit. nach Plaut) angegebenen Verfahren vaginal nach vorangegangener Reizung der Schleimhaut mit den Stämmen Kopf, Daumen und Kinderklinik A und gleichzeitig mit frisch gezüchteter Staphylokokkenkultur geimpft. Es entwickelte sich ein kurzdauernder, eitriger Scheidenkatarrh, zur Bildung von Soorplaques kam es aber nicht.

Wenn man die Ergebnisse dieser Tierversuche überblickt, so kann man zunächst feststellen, daß die Resultate der Injektionsversuche den Angaben entsprechen, die über das Verhalten der Soorpilze im Tierexperiment gemacht worden sind.

Betont wird stets die starke Wirkung der intravenösen Injektionen. Sie haben in den vorliegenden Versuchen bei Mäusen ausnahmslos in kurzer Zeit zum Tode geführt, und auch von den intravenös geimpften Kaninchen hat nur das mit dem alten Laboratoriumsstamm behandelte die Einspritzungen vertragen. Das Sektionsbild der beiden mit den Stämmen Kopf und Daumen geimpften Tiere war typisch für eine Soormykose der Kaninchen: die starke Beteiligung der Nieren mit Bevorzugung der Rindensubstanz und die Absceßbildung in der Magen- und Darmwand sowie in der Herzmuskulatur.

Bei subcutanen Injektionen werden nichtperforierende Abscesse, wie sie gleichfalls hier zur Beobachtung kamen, beschrieben, an die sich gelegentlich eine tötliche Erkrankung anschließen kann (s. Mäuseversuche).

Peritoneale Einverleibung ist meist wirkungslos (s. Meerschweinchenversuche), nur Mäuse sind empfänglich (s. diese Versuche).

Der Tod der geimpften Tiere kann auch ohne multiple Abscesse in den inneren Organen, also durch Giftwirkung eintreten, wie es bei den vorliegenden Versuchen öfters beobachtet wurde.

Nicht ganz so überzeugend sind die Versuche verlaufen, die darauf ausgingen, eine Soorerkrankung auf Schleimhäuten hervorzurufen. Es ist wahrscheinlich, aber nicht ganz sicher, daß sich bei den beiden jungen Kaninchen das eine Mal auf der Vaginal-, das andere Mal auf der Zungenschleimhaut Soorplaques gebildet hatten; wahrscheinlich deswegen, weil Entwicklungsvorgänge an den Pilzen — bestehend in der Ausbildung von Mycelfäden, die in den aufgetragenen Agarkulturen kaum vorhanden gewesen waren — beobachtet werden konnten, weil ferner normalerweise die auf tierische Schleimhäute gebrachten Pilze schon nach 24 Stunden nicht

mehr nachweisbar sein sollen (Plaut), und weil endlich die weißlichen Auflagerungen erst nach mehrtägiger Inkubation entstanden sind: nicht ganz sicher aber deswegen, weil sich auch bei dem experimentell entstandenen Soor fest anhaftende Beläge bilden sollen, während die gefundenen Beläge nur lose der Schleimhaut auflagen.

Im übrigen ist bekannt, daß auch bei Verwendung sicherer Soorpilze die experimentelle Erzeugung von Schleimhauterkrankungen häufig auf Schwierigkeiten stößt, ebenso wie auch mit dem sicheren Soorstamm Kinderklinik A eine Infektion nicht gelungen ist. Möglicherweise hätten sich bei anderer Auswahl des Tiermaterials überzeugendere Resultate ergeben, doch standen zur Zeit weder Hühner und Tauben zur Kropfimpfung noch in den ersten Lebenstagen befindliche Säugetiere zur Verfügung.

D. Serologische Untersuchungen.

Wegen der Unsicherheit, die bei Versuchen, auf tierischen Schleimhäuten Sooraffektionen zu erzielen, besteht, und wegen des Fehlens anderer für den Soorpilz absolut charakteristischer Reaktionen kommt nach Plaut bei der Identifizierung soorverdächtiger Pilze besonderer Wert den serologischen Untersuchungsmethoden zu.

Leider sind diese Methoden bisher recht unzureichend ausgebaut. Eingehende Untersuchungen liegen nur über die Immunreaktionen soorkranker Menschen in der bereits oben besprochenen Arbeit von Widal, Abrami, Joltrain, Brissaud und Weill vor, während über die künstliche Erzeugung von Immunseren durch Tierimpfung außer einigen wenig umfassenden Beobachtungen von Roger und Noisette, die noch aus der Zeit der Entdeckung der Agglutinationsprobe stammen, nichts bekannt ist.

Roger[29]) hat festgestellt, daß man durch vorsichtig steigende intravenöse Injektionen von lebenden Soorpilzen Kaninchen gegen das Doppelte bis Dreifache der tödlichen Dosis schützen kann. Sät man in das Blutserum solcher Tiere Soorpilze ein, so tritt innerhalb 10—15 Minuten eine erhebliche Quellung ihrer Membran und eine Agglutination auf, Erscheinungen, die bei Verwendung von Normalseren ausbleiben. Läßt man die Pilze im Immunserum zur Entwicklung kommen, so findet man nach 24 Stunden — im Gegensatz zu dem üppigen Wachstum im Normalserum — am Boden des Glases nur ein unbedeutendes Häufchen kleiner, aus agglutinierten Pilzen mit mächtig gequollener Membran bestehender Körnchen, die in den nächsten Tagen noch etwas größer werden, die aber, nach 4—5 Tagen in neues Immunserum (!) übertragen, nicht mehr zur Entwicklung kommen.

Noisette, ein Schüler Rogers, hat eine Reihe von Kaninchen je einmal mit größerer Menge lebender Soorpilze verschiedener Herkunft intravenös geimpft und hat die Tiere — anscheinend stets, sicherlich in einigen Fällen — kurze Zeit, 18—48 Stunden, nach der Impfung getötet. In Serumproben dieser Tiere säte er 8 verschiedene Soorstämme ein und beobachtete mehrere Tage hindurch deren Wachstum. Er konnte meist eine geringere Entwicklung als im Normal-



serum, Auftreten von Degenerationserscheinungen, Quellung der Membran und Klümpchen- oder Körnchenbildung (Agglutination) feststellen. Die Veränderungen betrafen stets den zur Impfung benutzten Stamm, häufig auch einen oder gelegentlich auch mehrere der anderen Soorstämme.

Mit Serumverdünnungen hatten Roger und Noisette bei ihren Versuchen noch nicht gearbeitet.

Zu den vorliegenden Versuchen, auf serologischem Wege die gefundenen Pilze als Soorpilze zu identifizieren, wurden, da Seren soorkranker Menschen nicht zur Verfügung standen und auch nur einen sehr niedrigen Agglutinationstiter geben sollen, Seren von Kaninchen, die mit mehrfachen intravenösen Injektionen lebender Pilze behandelt waren, verwandt.

Ursprünglich war geplant, einerseits Seren gegen die von Kopf und Nägeln der Patientin gezüchteten Stämme herzustellen und deren Reaktion sicheren Soorstämmen gegenüber zu prüfen, andererseits mittels sicherer Soorstämme Seren zu gewinnen und ihr Verhalten gegenüber jenen Pilzen zu untersuchen. Wie bereits oben besprochen, gingen aber die Tiere, die mit Stamm Kopf und Daumen geimpft wurden, bereits wenige Tage nach der ersten Injektion an einer allgemeinen Mykose zugrunde, so daß zu den serologischen Untersuchungen nur die beiden mit den Soorstämmen Kinderklinik A und Hygienisches Institut I behandelten Tiere übrigblieben. Das erste dieser beiden Tiere verendete 4 Tage nach der 3. Injektion (s. oben), nachdem ihm einen Tag zuvor noch eine geringe, aber zu einer Reihe von Agglutinationsversuchen ausreichende Menge Blut abgenommen worden war. Gleichzeitig wurde auch dem mit Stamm Hygienisches Institut I behandelten Tier Blut entnommen — und ebenso 2 Normaltieren für Kontrollreaktionen —, so daß die folgenden Untersuchungsreihen von Tieren stammten, die 6 Tage nach der 3. intravenösen Injektion standen. Das Serum des überlebenden Tiers wurde noch einmal — 6 Tage nach der 4. Injektion — auf sein Agglutinationsvermögen dem eigenen Stamm gegenüber geprüft und gab dabei denselben Titer wie zuvor.

Agglutination.

Zu den Agglutinationsversuchen wurden 24stündige Schrägagarkulturen benutzt, von denen eine Normalöse in 2 ccm 0,85 proz. Kochsalzlösung aufgeschwemmt wurde.

Die Versuche wurden nach der mikroskopischen Methode ausgeführt, da bei makroskopischer Betrachtung eine feine Körnelung störte, die bei den Aufschwemmungen aller benutzten Kulturen zu sehen war, obwohl hier die Pilze zum größten Teil einzeln und zum kleinen Teil auch nur in Häufchen von 2—3 und nur ganz ausnahmsweise von 5—6 Exemplaren lagen.

Die Agglutinationsproben wurden nach ein- und zweistündigem Aufenthalt im Brutschrank sowie nach weiterer 16stündiger Lagerung bei Zimmertemperatur



untersucht. Die Agglutination war bereits nach einer Stunde eingetreten, hatte aber ihren Höhepunkt erst nach 2 Stunden erreicht, während nach 18 Stunden eine wesentliche Verstärkung nicht mehr festzustellen war. Daher ist in der folgenden Übersichtstabelle der nach 2stündigem Aufenthalt im Brutschrank beobachtete Titer angegeben worden.

Als positiv wurden diejenigen Proben betrachtet, bei denen im Gegensatz zur Kochsalzkontrolle (s. oben) einzeln liegende Pilze nur noch in bedeutender Minderzahl zu finden waren, und bei denen sich Häufchen von 10—60 Exemplaren gebildet hatten, und zwar wurden je nach der Menge der einzeln liegenden Zellen und der Größe der Häufchen 3 Stärkegrade — in der Tabelle mit ++, mit + und (+) bezeichnet — unterschieden.

Gleichzeitig mit den Immunseren wurden zur Kontrolle zwei Normalseren angesetzt, von denen das eine nur in der Verdünnung 1 : 10 eine schwache Agglutination = (+) ergab, während das andere auch hier schon negativ reagierte.

Bei Untersuchung mit der Immersion zeigten die agglutinierten Pilze unverändertes Aussehen, insbesondere war eine Quellung der Membran nicht festzustellen, nur hatten sie ihre molekulare Beweglichkeit eingebüßt.

Ergebnis der Agglutinationsversuche.

Stamm	Serum Kinderklinik A					Serum Hygienisches Institut I				
	1:10	1:20	1:40	1:80	1:160	1:10	1:20	1:40	1:80	1:160
Kinderklinik A . . .	+	++	++	+	—	+	+	+	—	—
Hygien. Inst. I . . .	+	+	+	—	—	++	++	++	+	—
Kopf	++	+	+	(+)	—	+	++	++	+	—
Daumen	++	+	+	(+)	—	+	+	+	+	—
Kinderklinik B . . .	+	+	(+)	—	—	—	—	—	—	—
Hygien. Inst. II . .	(+)	—	—	—	—	—	—	—	—	—
E*)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Saccharomyc. Leop.**)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Die vorliegenden Agglutinationsreihen ergaben im allgemeinen, daß es gelingt, durch intravenöse Impfung von Kaninchen mit lebenden Kulturen Immunagglutinine gegen Soorpilze, wenn auch nicht von hohem Titer, zu erzeugen, daß ferner mit diesen Agglutininen nicht nur der eigene Stamm, sondern auch andere Soorstämme reagieren, daß aber auch wiederum nicht sämtliche Soorstämme durch sie erfaßt werden. Zu einem Urteil über die Spezifität der Reaktion berechtigten die angestellten Versuchsreihen kaum, da außer Soor- bzw. soorverdächtigen Stämmen nur ein Saccharomycesstamm, Saccharomyces Leopold, — der nicht agglutinierte — mitgeprüft wurde.

Als spezielles Ergebnis kann man den Agglutinationsreihen entnehmen, daß die beiden von der Patientin gezüchteten Stämme

*) Soorähnlicher Stamm, von der macerierten Haut einer an Mykosis fungoides erkrankten Pat. gezüchtet (s. unten). **) Der Sammlung der Klinik entnommen.



Kopf und Daumen annähernd ebenso stark wie die eigenen Stämme mit den Sooragglutininen reagierten, und zwar beide ungefähr in gleichem Maße.

Komplementbindung.

Weiterhin wurde auch das eine der beiden Seren, das mit Stamm Hygienisches Institut I hergestellt war, — 6 Tage nach der 4. Injektion entnommen — auf komplementbindende Antikörper gegenüber dem eigenen Stamm, dem Stamm Kopf und dem Stamm Hygienisches Institut II, den es nicht agglutiniert hatte, geprüft, weniger aus diagnostischen Gründen, als vielmehr um einen weiteren Beitrag zur Frage der Reaktionen zwischen Soorpilzen und Immunserum zu liefern, zumal da bisher über Komplementbindung bei Soor nur Erfahrungen am Menschen durch die Untersuchungen von Widal, Abrami usw. vorliegen*).

Als Extrakte wurden nach dem Vorgehen dieser Autoren Aufschwemmungen von 24stündigen Agarkulturen in 0,85 proz. Kochsalzlösung benutzt, und zwar wurden für ein Schrägagarröhrchen je nach der Dichte des Wachstums 3—4 ccm Flüssigkeit genommen. Von einer Filtration der Aufschwemmungen wurde abgesehen, da hierbei bei den mycelreichen Stämmen Hygienisches Institut I und II ein erheblicher Teil der Pilze — wie Proben ergaben — durch das Papierfilter zurückgehalten worden wäre. Statt dessen wurden die Aufschwemmungen längere Zeit intensiv geschüttelt.

Zu den Versuchen, die in Vierteldosen ausgeführt wurden, wurden konstante Serummengen — 0,25 ccm der Verdünnung 1 : 5 — und fallende Antigenmengen — 0,25 ccm der Verdünnungen 1 : 4, 1 : 8 und 1 : 20 — verwandt.

Außerdem wurden zwei Normalkaninchenseren in der gleichen Weise angesetzt.

Das Immunserum lieferte mit sämtlichen Extrakten in allen Konzentrationen eine starke Komplementbindung, die nur mit dem Extrakt Hygienisches Institut II, dessen Pilze es nicht agglutiniert hatte, etwas schwächer war, während die beiden gleichzeitig angesetzten Normalseren mit denselben Extrakten nicht die geringste Hemmung ergaben, und auch die üblichen Serum- und Extraktkontrollen einwandfrei waren.

Mikrobicide Reagensglasversuche.

Schließlich wurden auch noch mit demselben Immunserum — gegen Stamm Hygienisches Institut I hergestellt und 6 Tage nach der 4. intravenösen Injektion entnommen — und den Stämmen Hygienisches Institut I und Kopf einige mikrobicide Reagensglasversuche nach der von Neißer und Wechsberg[30]) für Bakterien angegebenen Technik vorgenommen:

1. Normalöse 24stündiger Agarkultur wurde in 100 oder, wo dichteres Wachstum vorhanden war, in 200 ccm einer Mischung gleicher Teile Nährbouillon und

*) Fräulein M. Stern, Leiterin der serologischen Abteilung der Klinik, die die Güte hatte, die Reaktion auszuführen, sei auch an dieser Stelle ergebenster Dank ausgesprochen.



0,85 proz. Kochsalzlösung aufgeschwemmt, und von dieser Aufschwemmung je $^1/_2$ ccm — d. h. $^1/_{200}$ oder $^1/_{400}$ Normalöse — in jedes Röhrchen gebracht.

Als Komplement diente frisches Meerschweinchenserum, von dem auf Grund von Vorversuchen $^1/_2$ ccm einer Verdünnung 1 : 9 pro Röhrchen genommen wurde.

Das Immunserum wurde inaktiviert und in absteigenden Mengen hinzugefügt, der Inhalt aller Röhrchen durch Kochsalzlösung auf 2 ccm ergänzt.

Als Kontrollen wurden entsprechend den Vorschriften von Sachs und Ritz[31]) mitangesetzt: 2 Röhrchen mit Pilzen ohne Komplement und ohne Immunserum, von denen das eine am Anfang des Versuchs und das andere gleichzeitig mit den übrigen Röhrchen verarbeitet wurde, ein Röhrchen mit Komplement aber ohne Immunserum, eine Parallelreihe, die Immunserum und Pilze ohne Komplementzusatz enthielt, und eine weitere Parallelreihe, die statt des Immunserums Normalkaninchenserum enthielt.

Die Röhrchen wurden 3 Stunden bei 37° gehalten und während dieser Zeit wiederholt durchgeschüttelt.

Danach wurden jedem Röhrchen 0,3 ccm entnommen und mit 12,5 ccm Nähragar in gleich große Petrischalen ausgegossen, die für 24 Stunden in den Brutschrank kamen.

Gleichzeitig wurden auch die Röhrchen selbst weitere 24 Stunden im Brutschrank belassen. Am nächsten Tage wurde die Beurteilung der Platten und Röhrchen vorgenommen.

Zunächst wurde ein Versuch mit hoher Immunserumkonzentration — je 1 ccm unverdünntes Serum, Verdünnung 1 : 2, 1 : 4 und 1 : 8 — und den Stämmen Hygienisches Institut, also dem eigenen Stamm, und Kopf angesetzt.

Mikrobicider Reagensglasversuch mit Stamm Hygienisches Institut I. Pilzaufschwemmung: 1 Normalöse in 100 ccm. Komplement 1 : 9. Technik s. oben.

				Kolonienzahl
Anfangskontrolle	0,5	Pilzaufschwemmg.	+ 1,5 ccm Kochsalzlös.	∞
Endkontrolle	0,5	„	+ 1,5 „	unveränd.
Komplem.-Kontrolle	0,5	„	+ 1,0 ccm Kochsalzlös. + 0,5 ccm Kompl. (1 : 9)	„
1,0 ccm Imm.-Ser.konzentr.		+ 0,5 ccm Pilzaufschw.	+ 0,5 ccm Kochsalzlös.	„
„	1 : 2	„	„	„
„	1 : 4	„	„	„
„	1 : 8	„	„	„
1,0 ccm Norm.Ser. konzentr.		+ 0,5 ccm Pilzaufschw.	+ 0,5 ccm Komplem. (1 : 9)	„
„	1 : 2	„	„	„
„	1 : 4	„	„	„
„	1 : 8	„	„	„
1,0 ccm Imm.-Ser. konzentr.		+ 0,5 ccm Pilzaufschw.	+ 0,5 ccm Komplem. (1 : 9)	„
„	1 : 2	„	„	„
„	1 : 4	„	„	„
„	1 : 8	„	„	„

Das gleiche Resultat ergab der gleichzeitig mit Stamm Kopf (1 Normalöse in 200 ccm) angesetzte Versuch.

Die Versuche haben demnach ein *negatives Ergebnis* gezeitigt: *Inaktiviertes Soorimmunserum von starker Konzentration, durch frisches Meerschweinchenserum kompletiert, war innerhalb der Versuchszeit nicht imstande, die Zahl der lebenden Pilze zu vermindern.*

Auch auf die Entwicklung dieser Pilze vermochte es einen hemmenden oder sonst schädigenden Einfluß nicht auszuüben, wie sich aus der Untersuchung der Versuchsröhrchen, nachdem sie weitere 24 Stunden im Brutschrank gestanden hatten, ergab:

In den Kontrollröhrchen, die die Pilze allein oder nur mit Komplement zusammen enthielten, hatten sich sehr zahlreiche kleine Klümpchen entwickelt, und genau das gleiche kräftige Wachstum war in den mit Normalserum angesetzten Reihen erfolgt.

Dagegen war in der Immunserumreihe die Zahl der Klümpchen wesentlich geringer als in den Kontrollen.

Aber das beruhte nicht etwa auf einer Entwicklungshemmung durch das Immunserum. Denn das einzelne Klümpchen hatte sich hier sogar stärker entwickelt als im Normalserum.

Worauf die Verminderung der Klümpchenzahl beruhte, darüber gab die Kontrollreihe, die Immunserum ohne Komplement enthielt, Aufschluß. Auch hier war die Zahl der Klümpchen geringer bei gleichfalls stärkerem Umfang des einzelnen Klümpchens. Es handelte sich also um eine Eigenschaft des inaktiven Immunserums allein und nicht um eine Eigenschaft des Komplexes Immunserum + Komplement, und man geht wohl mit der Annahme nicht fehl, die Erscheinung auf die im Immunserum erfolgte *Agglutination* zurückzuführen: Dadurch wurde die Zahl der Wachstumszentren und naturgemäß auch die Zahl der zur Entwicklung kommenden Klümpchen vermindert. Infolge dieser Verminderung der Zahl der Wachstumszentren wird gleichzeitig auch die stärkere Entwicklung des einzelnen Klümpchens zustande gekommen sein.

Auch von den Quellungserscheinungen, wie sie *Roger* und *Noisette* beschrieben haben, *war an den Pilzen, die sich im Immunserum entwickelt hatten, nichts wahrzunehmen.*

Somit besteht ein Unterschied zwischen den Befunden, die bei den vorliegenden Untersuchungen erhoben wurden, und denen von *Roger* sowie von *Noisette*, einen Gegensatz zu diesen Befunden braucht man aber nicht unbedingt darin zu sehen, da die Versuchsbedingungen in beiden Fällen verschieden waren. Dort waren die Pilze in reines, frisches Immunserum eingesät worden, hier dagegen in ein mindestens zur Hälfte verdünntes, inaktiviertes Immunserum, dem nur eine relativ geringe Komplementmenge, dafür aber noch Nährbouillon zugefügt worden war.

Wenn man nun der Frage näher tritt, wodurch die Unterschiede in den Versuchsergebnissen bedingt sein können, so muß man zunächst feststellen, daß die Beobachtungen von *Roger* und *Noisette* nicht etwa auf unspezifische Vorgänge z. B. auf schlechte Wachstumsbedingungen im Serum, die in den vorliegenden Versuchen durch den Zusatz von Nährmitteln beseitigt wären, zurückzuführen sind, da die Autoren im normalen Vergleichsserum üppiges Wachstum gewöhnlicher Art beobachtet hatten. Aus demselben Grunde geht es nicht an,

etwa den hohen Komplementgehalt des Serums an sich bezugsweise zusammen mit dem Gehalt an Normalambozeptoren dafür verantwortlich zu machen, sondern es hat sich nach ihren Angaben um eine Immunreaktion gehandelt.

Nur müßte dahingestellt bleiben, ob zu diesen Reaktionen der Immunantikörper allein genügte, oder Antikörper und Komplement zusammen erforderlich wären.

Dementsprechend brauchte der Unterschied zwischen den Befunden Rogers und Noisettes einerseits und den vorliegenden andererseits nur darauf zu beruhen, daß bei letzteren entweder die Konzentration an Immunserum, das allerdings bei dem höchstkonzentrierten Gemisch im Verhältnis 1 : 2 vorhanden gewesen war, oder an Komplement bzw. an beiden nicht ausreichte, um die Reaktion auszulösen.

Immerhin bleibt es bis zu einem gewissen Grade auffallend, daß Malvoz [32]), der mikrobicide Versuche, wenn auch nicht mit Soorpilzen so doch mit Hefen, angestellt hat, gleichfalls keine Spur einer mikrobiciden Wirkung tierischer Immunseren wahrzunehmen vermochte, weder Keimverminderung noch eine Entwicklungshemmung noch eine Formveränderung (Quellung), obwohl er ebenso wie Roger und Noisette konzentrierte frische Seren verwandte, die gleichfalls die zugehörigen Pilze zu agglutinieren imstande waren.

Man könnte gegen die vorliegende Versuchsanordnung noch einwenden, daß nur nach der für bactericide Versuche üblichen Einwirkungszeit von 3 Stunden Kulturen angelegt worden waren, und in Erwägung ziehen, ob sich nicht nach längerer Einwirkung eine mikrobicide Wirkung kulturell hätte nachweisen lassen. Indessen wäre darauf zu erwidern, daß sich doch die Beobachtung nicht nur auf diese Subkulturen, sondern auch auf die immunserumhaltigen Versuchsröhrchen selbst erstreckte, die noch weitere 24 Stunden bei Brutschranktemperatur belassen wurden, ohne eine schädigende Wirkung des Immunserums in Erscheinung zu bringen.

Es wurde noch in Betracht gezogen, ob nicht bei den vorliegenden Versuchen die Serumkonzentration zu hoch gewesen sein und entsprechend den Beobachtungen bei hochkonzentrierten bactericiden Seren durch Komplementablenkung eine Keimabtötung verhindert haben konnte.

Aus diesem Grunde wurde das gewonnene Immunserum nochmals in höheren Verdünnungen, die von 1 : 4 in geometrischer Progression bis 1 : 1280 reichten, bei gleicher Versuchsanordnung dem eigenen Stamm und dem Patientenstamm Kopf gegenüber geprüft — wiederum mit demselben negativen Resultat.

Demnach hat sich bei der angewandten Versuchstechnik im Antisoorserum eine mikrobicide Wirkung nicht nachweisen lassen.

Im ganzen ergab sich also als Resultat der serologischen Untersuchungen, daß durch intravenöse Impfung von Kaninchen mit lebenden Soorpilzen Immunseren gewonnen wurden, die agglutinierende und komplementbindende Antikörper gegen Soorpilze enthielten, in denen aber mikrobicide Antikörper nicht gefunden werden konnten.

Diese Immunseren übten die gleiche Wirkung wie gegen-



über dem eigenen Stamm auch den Patientenstämmen Kopf und Daumen gegenüber aus.

Ob dieser Befund für sich allein eine Einordnung jener Pilze in die Soorgruppe gestatten würde, hängt von der Frage ab, wie weit Immunreaktionen bei Soorpilzen spezifisch sind.

Mit dem geringen Untersuchungsmaterial, das über die Immunreaktionen bei Soor vorliegt, läßt sich diese Frage nicht mit Sicherheit entscheiden.

Widal, Abrami usw. haben gefunden, daß die Seren soorkranker Menschen Gruppenreaktionen mit Sporotrichon- und Aktinomycespilzen gaben, ebenso umgekehrt Sporotrichose- und Aktinomykoseseren mit Soorpilzen, und haben, was für die vorliegende Frage einer Differenzierung zwischen Soorpilzen und anderen Blastomyceten von besonderer Bedeutung ist, weiterhin festgestellt, daß die Seren ihrer Soorkranken meist auch mit Saccharomyceten Komplementbindung gaben, während sie über Agglutination mit Saccharomyceten keine Angaben gemacht haben.

Darüber, ob diese Verhältnisse auch für künstlich erzeugte Immunseren tierischer Herkunft Geltung haben, liegen Feststellungen bisher nicht vor, und auch, wenn man die Beobachtungen an Hefepilzen hier zur Orientierung heranziehen wollte, kommt man zu keiner bestimmten Vorstellung, da auch auf diesem Gebiet noch keine ausreichende Klärung erfolgt ist: teils wurden Gruppenreaktionen festgestellt, teils aber auch eine gewisse Abgrenzbarkeit — wenn auch teilweise nur quantitativer Natur — einzelner Arten (Malvoz, Schütze[33]).

Auch die vorliegenden Versuche, deren Hauptzweck schließlich nur in einer Einordnung der gefundenen Pilze in das System bestand, bringen keine genügende Klärung dieser Frage. Immerhin hat ein zur Untersuchung herangezogener Saccharomyces (S. Leopold) keine Agglutination mit Soor ergeben, und hat sich sogar auch ein Teil der untersuchten Soorpilze — wenigstens durch Agglutination — abgrenzen lassen, ein Befund, der auch dem von Noisette erhobenen entsprach.

Überblickt man nunmehr die Ergebnisse der kulturellen, mikroskopischen, tierexperimentellen und serologischen Untersuchungen, so erscheint der Schluß berechtigt, daß die aus den verschiedenen Körpergegenden der Patientin gezüchteten Pilze identisch waren, und daß sie der Soorgruppe angehörten. Wenn auch die einzelnen Untersuchungsergebnisse, für sich allein betrachtet, zu dieser Schlußfolgerung nicht ausreichen würden, so liefern sie doch in ihrer Gesamtheit das Bild, das auch die aus typischen Soorplaques gezüchteten Pilze bieten.

De Beurmann und Gougerot[34]), die sich mit der Systematik der Soorpilze und pathogenen Hefen beschäftigt haben und diese gemeinsam mit den Oidiomyceten (Zymonemen), den Erregern der Gilchristschen Krankheit, unter die Exoaskeen und den Soorpilz im speziellen nach Vuillemin unter die Endomyceten (Endomyces albicans) eingereiht wissen wollen, haben von den Endomyceten noch die Parendomyceten abgetrennt.



Sie bringen dort diejenigen sooähnlichen Pilze unter, die teils noch nicht genügend erforscht sind, um sie zu den Endomyceten zu zählen, teils geringe Abweichungen von ihnen zeigen.

Ohne über die Berechtigung dieser Gruppierung im allgemeinen ein Urteil abgeben zu wollen, das auch mehr dem Botaniker zustehen würde, soll nur betont werden, daß nach den vorliegenden Untersuchungsergebnissen, die gefundenen Pilze nicht diesen Parendomyceten sondern den Endomyceten zuzurechnen wären.

Demnach würde sich die beobachtete Nagelerkrankung folgendermaßen charakterisieren lassen:

Bei einer an Salvarsan-Dermatitis leidenden Patientin hatten sich Soorpilze auf macerierten, der Kopfhaut auflagernden Epidermismassen saprophytisch angesiedelt. Wahrscheinlich waren sie von dort aus durch Berührung auf die keratotisch veränderten Nägel der Patientin übertragen worden und hatten hier eine Mykose hervorgerufen.

Über rein saprophytisches Wachstum sooähnlicher Pilze auf der menschlichen Haut, wie es im vorliegenden Falle auf der erkrankten Kopfhaut zur Beobachtung kam, ist trotz der Wichtigkeit dieser Frage für die Beurteilung der ätiologischen Bedeutung derartiger Pilze bei Hauterkrankungen (s. oben) nur wenig bekannt (s. Fischl.), zum erheblichen Teil wohl wegen der Schwierigkeiten, die es bereitet, unter den hefeähnlichen Pilzen, die man in zahlreichen Fällen auf der normalen oder pathologisch veränderten Haut festgestellt hat (s. Zusammenstellung von Marzinowski und Bogrow[35]), die Angehörigen der Soorgruppe herauszufinden.

Um einen kleinen Beitrag zu dieser Frage zu liefern, wurde im Anschluß an die vorliegende Beobachtung noch bei einigen anderen Patienten, die gleichfalls an nässenden Hauterkrankungen litten, nach ähnlichen Pilzen gesucht.

Hierbei erwies sich die Züchtung auf Sabouraudschem Maltoseagar — ergänzt durch mikroskopische Untersuchung des Ausgangsmaterials im Kalilauge- und Grampräparat — wegen des elektiven Verhaltens dieses Nährbodens auch den Soorpilzen gegenüber als besonders geeignet.

Zur Untersuchung kamen 3 Fälle von generalisierter Dermatitis nach kombinierter antiluetischer Kur (2 Frauen, 1 Mann), ein chronisches Ekzem (Mann), eine sekundäre Lues mit nässenden Papeln am After und Nabel (Mann) und eine Mycosis fungoides mit prämykotischer Erythrodermie (Frau). Bei 3 dieser Patienten wurden auf der Oberfläche der Haut sooähnliche Pilze gefunden, und zwar bei den beiden weiblichen Kranken mit generalisierter Dermatitis, bei denen Hyperkeratosen und bei einer auch Melanodermie auf eine Beteiligung des Salvarsans am Krankheitsprozeß hinwiesen, sowie bei der an Mycosis fungoides leidenden, gleichfalls mit Arsen behandelten Kranken.

Wenn man noch hinzunimmt, daß auch die mykotische Nagel-



erkrankung eine Frau mit salvarsangeschädigter Haut betroffen hatte, so könnte man geneigt sein, an besondere Beziehungen zwischen weiblichem Geschlecht sowie Arsen einerseits und Soorpilzen andererseits zu denken.

Indessen muß darauf hingewiesen werden, daß man nach dem vorliegenden Material noch nicht berechtigt ist, einen weitreichenden Schluß in dieser Richtung zu ziehen, da erstens die Gesamtzahl der untersuchten Fälle dazu zu gering war, und zweitens auch bei der Auswahl der Fälle die beiden möglicherweise dispositionschaffenden Momente zahlenmäßig stark begünstigt worden waren.

Die Verteilung der Pilze über den Körper war derart, daß sie auf Hautbezirken von normalem Aussehen zu fehlen schienen, die macerierten Gebiete bevorzugten, sich aber auch auf nässenden Hautstellen ohne Macerationserscheinungen fanden. In einem Fall konnten sie auch in keratotischen unter dem freien Nagelrand liegenden Massen nachgewiesen werden, hatten sich hier aber nur an der Oberfläche und nicht im Gewebe selbst angesiedelt. Bei zwei unter diesen drei Fällen wurden die Pilze gleichzeitig auch auf der Schleimhaut, das eine Mal auf der Mundschleimhaut, das andere Mal auf Mund- und Scheidenschleimhaut, gefunden, ohne hier soorartige Veränderungen hervorgerufen zu haben.

In allen drei Fällen zeigten die gefundenen Pilze in ihrem biologischen Verhalten eine erhebliche Übereinstimmung mit echten Soorpilzen, bzw. mit den Pilzen, wie sie bei der Nagelerkrankung gefunden worden waren. Nur wurden ihre Eigenschaften nicht so weit in alle Einzelheiten*) verfolgt, daß man sie nach den Untersuchungsergebnissen mit diesen Pilzen zu identifizieren berechtigt wäre; immerhin reichten die Befunde aus, um sie als soorähnlich anzusprechen.

Übereinstimmend bildeten sie in Gelatinestichkulturen nach 8 Tagen zahlreiche fädige Ausläufer, töteten Mäuse nach intravenöser Einverleibung einer $^1/_5$ Normalöse 24stündiger Agarkultur in 18—24 Stunden, riefen bei Meerschweinchen in Dosen von $^1/_2$ Normalöse bei subkutaner Verabfolgung nichtperforierende Abscesse ohne Allgemeininfektion und bei peritonealer Impfung überhaupt keine sichtbaren Krankheitserscheinungen hervor.

Sie zersetzten übereinstimmend Dextrose, Lävulose und Maltose unter Gasbildung, dagegen im allgemeinen nicht Saccharose, Laktose und Galaktose; nur bei einem Stamm waren Spuren einer Gasbildung nach 4tägigem Wachstum bei 37° in saccharosehaltiger Nährbouillon festzustellen.

Dagegen verhielten sich die Pilze bei der mikroskopischen Untersuchung des zur Kultur benutzten Ausgangsmaterials insofern verschieden, als in 2 Fällen neben zahlreichen Hefeformen auch ganz vereinzelt Mycelien, in dem 3. Fall aber nur Hefeformen nachgewiesen wurden.

Spricht das Auftreten von Mycelien für die Zugehörigkeit der Pilze zur Soorgruppe, so spricht das Fehlen derselben doch nicht dagegen, da auch bei typischen

*) Die Agglutinationsprobe wurde nur bei einem dieser Stämme (Mykosis fungoides), und zwar mit negativem Erfolge, ausgeführt.



Sooraffektionen der Mundschleimhaut in einer erheblichen Zahl der Fälle Mycelformen nicht aufzufinden sind (Noisette sowie Stoos, zit. nach Noisette). Außerdem waren bei allen 3 Stämmen im Tierexperiment — in subcutanen Abscessen 2 Tage nach der Impfung — Mycelfäden, und zwar im Übergewicht gegenüber den Hefeformen, nachzuweisen, obwohl in dem von Schrägagarkulturen stammenden Impfmaterial die Mycelformen, die hauptsächlich in flüssigen Nährböden in Erscheinung traten, fast vollständig gefehlt hatten.

Nach diesen Befunden bekommt man den Eindruck, daß soorähnliche Pilze nicht selten als Saprophyten bei Entzündungen der Haut, besonders wo Neigung zur Exsudation und vor allem zur Maceration vorhanden ist, vorzukommen scheinen, und daß es infolgedessen eingehendster Untersuchungen bedarf, bevor man diesen Pilzen einen ätiologischen Anteil an Krankheitsprozessen von ähnlichem Aussehen einräumt.

Literatur.

[1]) Ibrahim, Arch. f. Kinderheilk. **55**, 91. 1911. — [2]) Beck, Dermatol. Studien. (Festschrift f. Unna.) **20**, 494. 1910 u. Budap. Orv. Ujsag 1913, Nr. 13 (ref. Dermatol. Wochenschr. **60**, 301. 1915.) — [3]) Kaufmann-Wolf, Dermatol. Zeitschr. **22**, 441. 1915. — [4]) Jakobi, dieses Archiv **84**, 289. 1907. — [5]) Küster, Arch. f. Hyg. **62**, 365. 1907. — [6]) Gougerot und Gancéa, Bull. de la Soc. franc. de Derm. et Syphil. 1914—15, Nr. 7, S. 335. — [7]) Hudélo und Montlaur, Bull. de la Soc. franc. de Derm. et Syphil. 1914/15, Nr. 7, S. 403. — [8]) Muijs, Dermatol. Wochenschr. **64**, 65. 1918 — [9]) Forbes, Brit. journal of dermatol. **21**, 221. 1909. — [10]) Pellier, Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1912, S. 563. — [11]) Kummer, Dermatol. Wochenschr. **70**, 109. 1920. Sitzungsber. d. Wien. Dermatol. Ges. v. 4. XII. 1919. — [12]) Dübendorfer, Dermatol. Centralbl. **7**, 290. 1904. — [13]) Selenew, Ikonograph. dermatol. **3**, Tab. 23—25. 1906. — [14]) Bourgeois, Dermatol. Zeitschr. **22**, 411. 1915. — [15]) Heller, Die Krankheiten der Nägel. Berlin. 1900. — [16]) Sabouraud, Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1900, S. 457. — [17]) Widal, Abrami, Joltrain, Brissaud, und Weill, Ann. de l'inst. Pasteur, **24**, 1. 1910. — [18]) Leuchs und Schöne, Zeitschr. f. Hyg. **60**, 149. 1908. — [19]) Plaut, Die Hyphenpilze oder Eumyceten. Handb. d. pathog. Mikroorg. 2. Aufl. **5**, 42. 1913. — [20]) Buschke, Die Sproßpilze. Ebenda S. 155. — [21]) Fischl, Ergeb. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **16**, 107. 1919. — [22]) Quantz, Zeitschr. f. Hyg. **78**, 193. 1914. — [23]) Grasset, Études sur le Muguet. Thèse de Paris. 1894. — [24]) Noissette, Recherches sur le champignon de Muguet. Thèse de Paris. 1898. — [25]) Fischer und Brebeck, Zur Morphologie, Biologie und Systematik der Kahmpilze, der Monilia candida Hansen und des Soorerregers. Jena. Fischer. 1894. — [26]) Linossier und Roux, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **109**, 752. 1889. — [27]) Vuillemin, Ebenda. **127**, 630. 1898. — [28]) Heim, Lehrb. d. Bakteriologie, 5. Aufl. Stuttgart. 1918. — [29]) Roger, Compt. rend. de la soc. de biol. Serie 10, **3**, 728. 1896. — [30]) Neisser und Wechsberg, Münch. med. Wochenschr. 1901, Nr. 18. — [31]) Sachs und Ritz, Handb. d. pathog. Mikroorg., 2. Aufl. Jena. 1913. Bd. 3, S. 52. — [32]) Malvoz, Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. **29**, 688. 1901. — [33]) Schütze, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Orig.-Bd. **8**, 611. 1911. — [34]) De Beurmann und Gougerot, La Tribune Médicale v. 7.—14. Aug. 1909. — [35]) Marzinowski und Bogrow, dieses Archiv **86**, 215. 1907.

Die Therapie der Bartkrankheit
(mit besonderer Berücksichtigung der Terpentin-Pechsalbe).

Von

Prof. Dr. **Leopold Freund.**

(Aus der Abteilung für Röntgenuntersuchungen und Lichttherapie des Garnisonsspitales Nr. 2 in Wien.)

Die Bartflechteepidemie, welche in den letzten Jahren Zentraleuropa so stark heimsuchte, ist nun wohl abgeflaut, doch nicht gänzlich erloschen. Zu einem vollständigen Schwinden dieser Krankheitsfälle wird es wohl nicht kommen, zumal zur Trichophytoninfektion des Menschen von kranken Tieren und feuchter Wäsche aus jederzeit, auch später, reichlich Gelegenheit geboten sein wird.

Wenn jene Kurmethoden, die in der abgelaufenen Epidemieperiode an einem größeren Krankenmateriale erprobt und mit Erfolg verwendet wurden, der medizinischen Öffentlichkeit mitgeteilt werden, wird deshalb einem wichtigen sozialhygienischen Interesse gedient.

Meiner Abteilung wurden seit Kriegsbeginn 1914 im ganzen 266 an Sykosis leidende Personen zugewiesen. Die Verteilung derselben auf die einzelnen Jahre geht aus der letzten Kolonne der folgenden Tabelle hervor.

Jahr	Geheilt nach			Summe
	1	2	mehreren	
	Behandlungen			
1914	1	—	—	1
1915	2	—	—	2
1916	21	—	—	21
1917	55	7	2	64
1918	83	5	1	89
1919	71	1	—	72
1920	14	2	1	17
				266

Wie ersichtlich war die Zahl der Erkrankten in den Jahren 1918 und 1919 am größten.

Die meisten dieser Affektionen boten das Bild der diffusen, tiefen und knotigen Infiltration, die in manchen Fällen einen hohen Grad

erreichte, so daß die Wucherungen geschwulstförmig über das Hautniveau emporragten und mit ihren zahlreichen von Haaren durchbohrten Pusteln, den Krusten und Borkenauflagerungen auf zerklüftetem, lockerem, leicht blutendem Gewebe, den bekannten charakteristischen Symptomenkomplex darboten. Es fehlten aber auch nicht Kranke, bei denen die Krankheit nur an der Oberfläche in Form rotgelber schuppender Flecken und Kreise, evtl. mit einigen eingetrockneten Bläschen am Rande auftrat. Nicht selten waren diese beiden Formen der Trichophytie miteinander kombiniert.

Bei einigen meiner Patienten waren früher in anderen Stationen andere Kuren, so auch Trichophytin- und Terpentineinspritzungen ohne Erfolg angewendet worden[1]). Die medikamentöse Behandlung hatte bei allen meinen Fällen von diffuser und knotiger Infiltration nicht zum Ziele geführt, weshalb sie der Röntgenabteilung zugewiesen worden waren.

Aus vieljähriger Erfahrung an dem Krankenmateriale der Hofr. Fingerschen Universitätsklinik in Wien habe ich einen Behandlungsplan dieser Affektion abgeleitet, der auch bei den hier besprochenen Kranken in folgender Weise zur Ausführung gelangte.

Bei den oberflächlichen Trichophytien, wo nur schuppende Kreise und Flecken und keine Infiltrate der tieferen Gewebe vorhanden waren, wurde irgendein Verfahren angewendet, welches eine intensive Abschälung der Epidermis bewirkte. Radikaler als die bekannten Schälpasten und Schälsalben erwies sich die von Otto Sachs jüngst[2]) empfohlene Kombination von Jodtinkturpinselungen der Plaques mit nachfolgender Applikation einer 5 proz. weißen Quecksilberpräcipitatsalbe. Die hierdurch entstandene Excoriation ist den Patienten wohl ein wenig unbequem, sie nehmen aber diese Unannehmlichkeit meist gerne in Kauf, da sie durch diese Kur in wenigen Tagen gründlich geheilt werden. Noch beliebter ist bei meinen Kranken ein Verfahren, durch welches derartige Affektionen in wenigen Minuten gründlich beseitigt werden können, ohne daß hierbei die Anwendung einer Salbe oder die Erzeugung einer Excoriation notwendig wäre. Es besteht in der Jontophorese mit Zinkkationen, welche in folgender einfachen Weise ausgeführt wird: Eine der Größe der zu behandelnden Plaque entsprechende bekannte Knopf- oder kleine Plattenelektrode wird mit mehreren (etwa 20) Lagen hydrophiler Gaze umbunden, diese mit $^1/_2$ proz. Zink. sulfuricum-Lösung getränkt, die Elektrode mit dem positiven Pole einer galvanischen Batterie oder eines Gleichstromanschlusses leitend verbunden, während der

[1]) Diese Behandlungsmethoden, mit denen ich selbst mich nicht beschäftigt habe, und über welche ich deshalb kein Urteil abgeben kann, habe ich dementsprechend auch hier nicht berücksichtigt.

[2]) Wien. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 51.

negative Pol durch eine größere Elektrode mit der Hand der kranken Seite oder einer anderen Hautstelle in der Nähe des Krankheitsherdes in leitende Verbindung gebracht wird. Nun wird ein Strom von 5—10 Ma. 10 Minuten lang hindurchgeschickt. Der unmittelbare Effekt ist ein anämischer Fleck, der nach kurzer Zeit hyperämisch wird, dann nach dem Abblassen sich braun färbt. Der dünne, der Haut jetzt anhaftende Schorf stößt sich nach 10—14 Tagen ab und läßt gesunde Haut zurück. Auf lockerer Haut, z. B. am Halse, entstehen bisweilen nach dieser Prozedur nicht nur anämische Flecke, sondern mächtige weiße Quaddeln, die aber nach kurzer Zeit schwinden.

Die Vorzüge dieses ungemein einfachen und eleganten Verfahrens, das ich schon vor vielen Jahren bei den Herren Leduc und Lewis Jones kennengelernt habe, sind dessen Reinlichkeit, Expeditivität und Gründlichkeit. In jenen Fällen, wo es sich tatsächlich nur um eine Trichophytie der obersten Hautschichten handelt, ist es nach meiner Erfahrung auch der Röntgenbehandlung überlegen.

Manche Autoren (Schmidt, Holzknecht u. a.) verlangen die Röntgenbehandlung für jeden Fall und jedes Stadium der Sykosis. Ich kann mich ihnen darin nicht anschließen. Die radikale Beseitigung einer oberflächlichen Sycosis parasitaria mit Röntgenstrahlen würde wie jene eines Herpes tonsurans maculosus resp. vesiculosus ganz unverhältnismäßig große Strahlendosen erfordern, da der Pilz selbst sehr wenig röntgenempfindlich ist. Man muß dabei mit in Kauf nehmen, daß Hautgewebe unterhalb der Plaque, die einer solchen Bestrahlung nicht bedürfen und von ihr sicher keinen Nutzen haben, mitbestrahlt werden, einen unvermeidlichen Nachteil, der um so mehr zu erwägen ist, wenn zur Bestrahlung nur stark gefilterte, sehr harte Strahlen verwendet werden, wie dies z. B. Holzknecht empfiehlt[1]).

Ich selbst stehe auf dem Standpunkte, daß man auf Spatzen nicht mit Kanonen zu schießen braucht und eine Affektion, die bequem, leicht und schnell mit harmlosen Verfahren, wie z. B. den oben angeführten, gründlich heilbar ist, nicht einer Kur unterziehen soll, die in diesen Beziehungen sicher als schwerer zu beurteilen ist.

Die Hauptdomäne der von mir 1897[2]) in die Therapie der Sykosis eingeführten Röntgenbehandlung sind die Fälle der tiefen, diffusen und knotigen Infiltrate, welche oft bis in das subcutane Gewebe reichen. Die Wirkung von Medikamenten in Form von Salben und Umschlägen, sowie jene der Epilation mit der Pinzette, die manche Autoren noch immer gleich hoch wie die Röntgenepilation einschätzen, übertrifft die Röntgenbehandlung nicht nur durch die Schnelligkeit der Wirkung.

[1]) Wien. klin Wochenschr. 1919, S. 318.

[2]) Wien. med. Wochensch. 1897, Nr. 19. — Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. 3, 109. — Wien. derm. Ges., 10. V. 1899.



durch den Ausfall der Unbequemlichkeit und der Schmerzen, welche die Salbenbehandlung und das Auszupfen der Haare mit sich bringen, sondern insbesonders durch die spezifische Wirkung auf das Infiltrat. Es trifft durchaus nicht zu, wie oft angegeben wird, daß die günstige Wirkung der Röntgenbestrahlung einzig und allein auf ihrem epilierenden Effekte beruhe. Dieser Effekt ist ohne Zweifel einer der Faktoren in ihrer Wirkung. Daneben ist aber sicher auch ein Einfluß auf jene Elemente vorhanden, welche die Infiltration der Gewebe bedingen. Derselbe äußert sich darin, daß das Infiltrat infolge der Bestrahlung zurückgeht und schrumpft. Man kann dies nicht selten in jenen Fällen beobachten, wo die Sykosis nicht zur Entstehung von Pusteln sondern zur Bildung von Perifollikulitiden und festen Knötchen führte, welche eine geringe Neigung zur Vereiterung zeigen. In solchen Fällen bemerkt man oft, daß schon zu einer Zeit, wo die Haare in der bestrahlten Zone noch nicht ausgefallen, ja noch nicht einmal gelockert sind, bereits eine wesentliche Verbesserung des Krankheitsbildes eintritt, daß die vorhandenen Knoten sich abflachen und schwinden und keine neuen Knoten mehr auftreten. Selbstverständlich verstärkt sich diese Erscheinung ganz wesentlich, wenn nach Erreichung der Röntgenepilationswirkung die Haare und die ihnen anhaftenden Pilze zum Ausfall gelangen und damit ein die Entzündung anregender und unterhaltender Reiz wegfällt. Aber auch in bezug auf dieses mechanische Wirkungsmoment hat die Röntgenepilation den wesentlichen Vorzug gegenüber der Epilation mit der Cilienpinzette, daß der — schmerzlos zu erzielende — Epilationseffekt durch Röntgenstrahlen sehr lange anhält, und zwar während eines Zeitraumes, innerhalb dessen die kranke Haut zur Norm zurückkehren kann, während die mit der Pinzette epilierten Haare bekanntlich schon nach wenigen Tagen wieder zu wachsen beginnen, und damit den Reiz auf die noch immer entzündete Haut wieder ausüben. Infolgedessen muß die dem Kranken ungemein peinliche Prozedur immer wiederholt werden.

Heiße Umschläge, spirituöse Waschungen, Jodtinktur und Schälmittel, Wilkinsonsalbe usw. können wohl leichtere Grade, wo die Gewebsinfiltration nicht tief reicht, heilen, in schwereren Fällen die Entzündungserscheinungen bessern und eine oberflächliche Abflachung der Krankheitsherde bewirken. Zu einem radikalen Resultate kommt man aber mit diesen Mitteln bei den tief infiltrierten und knotigen Formen nur sehr schwer und erst nach langer Krankheitsdauer. Für diese Fälle bietet die Röntgenbestrahlung derzeit das beste und einzig indizierte Mittel.

Wo nur die Symptome der Gewebsinfiltration vorherrschen, wird man in der Regel durch Verabfolgung einer Röntgenepilationsdosis der Krankheit Herr. Wenn jedoch neben den Hyphomyceten noch andere

Eiterungserreger am Hervorrufen der Krankheitserscheinungen konkurrierend beteiligt sind und das Krankheitsbild, so wie bei der Sykosis staphylogenes, von der steten Neubildung von Pusteln und tiefen Eiterherden beherrscht wird, kann man bisweilen beobachten, daß 4—5 Wochen nach der Röntgenbehandlung die Haut normal aussieht, dann aber, zumeist einige Zeit, nachdem die Haare wieder zu wachsen begannen, wieder neue Pusteln und Entzündungserscheinungen auftreten, die binnen kurzem wieder das alte Krankheitsbild der Sycosis erzeugen. Wohl gelingt es, diese durch eine Wiederholung der Behandlung zu beseitigen und ebenso die gar nicht seltenen zweiten Rezidive durch eine dritte Bestrahlungsserie zu heilen. Doch kann der auf diese Weise durch wiederholte Bestrahlungen erzielte Radikalheilerfolg aus dem Grunde nicht als idealer angesprochen werden, weil die wiederholten Bestrahlungen der Haut außer der Heilung der Krankheit leider bisweilen auch unerwünschte Nebenerscheinungen: Atrophie, Faltigwerden der Epidermis, Pigmentflecke, Teleangiektasien, Epitheliome, kurz das Bild des Xeroderma pigmentosum zur Folge haben, welche, weil durch kein Mittel zu beseitigen, den Wert dieser Therapie stark herabsetzen.

Herr Holzknecht meint zwar (l. c.), daß solche sekundäre Hautveränderungen nur durch eine filterlose oder eine zu wenig gefilterte Strahlung erzeugt werden, und daß für die Sycosis barbae die Wiederholung der Bestrahlung nur dann nötig würde, wenn sie zu schwach oder zu wenig filtriert war.

Hierzu möchte ich folgendes in Erinnerung bringen: Harte Röntgenröhren habe ich zur Epilation und zur Behandlung von tieferen Krankheitsprozessen schon 1900, und zwar als Erster und auch später wiederholt empfohlen und sie trotz der scharfen Kritik und der heftigen Angriffe, die sich insbesondere von seiten des Herrn Holzknecht gegen mich richteten, all die Jahre hindurch verwendet. Die Gründe hierfür habe ich wiederholt, z. B. auch in meinem Vortrage „Röntgenbehandlung und Röntgendermatitis"[1]) auseinandergesetzt:

„Eine sichtbare Veränderung der oberflächlichen Gewebe könnte nur von Strahlen herrühren, welche von diesen oberflächlichen Geweben in hohem Grade absorbiert wurden. Nun gibt es aber auch Strahlen, welche namentlich von den obersten Hautschichten stark absorbiert werden; das sind jene Strahlen, welche von den sogenannten „weichen" Röhren ausgesendet werden. Allerdings produzieren diese Röhren auch Strahlen mit höherem Penetrationsvermögen, aber in weitaus geringerer Menge als Strahlen mit geringem Penetrationsvermögen. Solche Röhren haben zunächst Oberflächenwirkung. Neben diesen Röntgenröhren gibt es solche, die sogenannten „harten" Röhren, welche Strahlen mit hohem Penetrationsvermögen aussenden, und zwar in weitaus größerer Menge als die „weichen" Röhren. Mit solchen Röhren kann man Haarausfall und andere Tiefenwirkungen erzielen, ohne daß die Haut sonst irgendeine sichtbare Veränderung aufweisen würde. Allerdings kann man auch mit

[1]) Wien. med. Presse 1906, Nr. 9.



„weichen" Röhren Haarausfall und andere Tiefenwirkungen herbeiführen (da sie ja neben den stark absorbierbaren auch in geringer Menge penetrationsfähigere Strahlen produzieren); diese Wirkungen werden aber die „weichen" Röhren eben wegen der geringen Menge der mit ihrer Wirkung tiefer dringenden Strahlen nur nach sehr langen Expositionen haben, nach Expositionen, während derer die große Menge leicht absorbierbarer Strahlen an der Oberfläche schon gewaltige Veränderungen erzeugt haben. Es ist demnach eine geringgradige Veränderung in der Tiefe nur unter gleichzeitiger gewaltiger Veränderung der Gewebe an der Oberfläche zu erreichen. Wir sehen tatsächlich oft Fälle, bei denen Atrophie der Epidermis und sichtbare Teleangiektasien bestehen und die Haare in diesen so veränderten Hautbezirken nicht entfernt sind. Umgekehrt gibt es aber Fälle, bei denen, wie wir sehen werden, die Haare radikal entfernt sind, ohne daß eine sichtbare Hautveränderung erzeugt worden wäre. Hierbei handelt es sich um keine Zauberei. Es waren in diesen Fällen Röhren in Verwendung, welche bei minimaler Emission leicht absorbierbarer Strahlen reichlich solche Strahlen emittierten, welche in die Tiefe dringen. Man konnte deshalb mit diesen Röhren in der Tiefe der Gewebe Veränderungen erzeugen, bevor noch die Oberfläche so viel Strahlen absorbiert hatte, welche zur Erzielung eines sichtbaren Effektes an der Hautoberfläche ausgereicht hätten. Allerdings spielt die verschiedene Empfindlichkeit verschiedener Gewebselemente gegenüber Strahlungen bei der Auslösung von Hautreaktionen eine wichtige Rolle. Aber dieser Umstand allein ist zur Klärung der Frage, warum in dem einen Falle Tiefenwirkung ohne sichtbare Oberflächenwirkung und in dem anderen das umgekehrte Verhalten stattfand, nicht ausreichend. Wenn wir aber annehmen, daß die Strahlen weicher Röhren vorzüglich die Gewebe im Bereiche des oberen Papillargefäßnetzes (sichtbare Teleangiektasien, Atrophien ohne Haarsausfall), die Strahlen harter Röhren aber die Gewebe vom tiefen Papillargefäßnetze nach abwärts (radikale Epilation, Einfluß auf Milz, Sarkome ohne äußere Hautveränderung) beeinflussen, dann haben wir auch die Indikation gegeben, alle jene Affektionen, welche ihren Sitz oberhalb des oberen Papillargefäßnetzes haben (Psoriasis, Lichen ruber, Ekzeme, Ulcus rodens) mit weichen Röhren, alle Affektionen, welche sich aber über das obere Papillargefäßnetz hinaus in die Tiefe erstrecken, mit harten Röhren zu behandeln. In letzterem Falle kann man die Möglichkeit einer Wirkung auf die oberen Hautschichten noch dadurch verringern, daß man zwischen Haut und Röhre eine Schichte eines Materiales schiebt, welches die leicht absorbierbaren Strahlen zurückhält (Perthes). Man wird dann in der Tiefe der Gewebe Veränderungen erzielen können, welche zwar den von weichen Röhren erzeugten oberflächlichen Hautveränderungen ganz analog sind, aber doch nicht wahrgenommen werden, weil sich zwischen ihnen und der Oberfläche dicke Schichten unveränderter Haut befinden."

Aus diesen Ausführungen, mit welchen jene gut übereinstimmen, die Herr Holzknecht vor kurzem[1]) veröffentlicht hat, geht hervor, daß mir die Wirkungsweisen der „harten" und auch gefilterten Röntgenstrahlen wohlbekannt sind. Die Verwendung der mittelst eines dicken Aluminiumfilters von weicheren Strahlen entmischten Strahlung, welche Perthes, Meyer, Holzknecht u. a. empfahlen, entspricht meiner obigen Forderung sicher noch besser als die alleinige Verwendung „harter" Röhren; sie schließt aber das gelegentliche Vorkommen von Rezidiven und auch sekundären Hautveränderungen nicht aus, wie ich

[1]) Wien. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 48.

mich wiederholt überzeugt habe. Letztere sind meiner Ansicht nach namentlich dann zu befürchten, wenn man, um recht radikal vorzugehen, „nicht zu schwach" bestrahlt. Ich habe im letzten Winter einen Herrn zu Gesicht bekommen, der wegen Sykosis von einem Kollegen in der erwähnten Weise behandelt, von seiner Affektion wohl geheilt erschien, dabei aber eine recht entstellende Atrophie der Gesichtshaut im Bereiche der behaarten Partie aufwies, deren Charakter sicher auf die vorausgegangene Röntgenbestrahlung als ätiologisches Moment hinwies.

Erwähnenswert scheint mir noch der Umstand, daß die intensive Behandlung mit stark gefilterter Strahlung jenen höheren Grad der Hautempfindlichkeit erzeugen kann, der sich darin äußert, daß Reize irgendwelcher Art in der bestrahlten Haut leicht typische Röntgenreaktionen hervorrufen können. Ich konnte diese von mir 1903 zuerst beschriebene Erscheinung gut an folgendem Falle beobachten.

Ein Patient war wegen eines Fungus der Fußwurzel mehrere Monate vorher anderwärts mit Tiefenbestrahlung behandelt worden. Er ward meiner Abteilung zum Zwecke der Nachbehandlung zugewiesen. Da die Haut im Bereiche der kranken Stelle sehr pigmentiert war, wurde die Bestrahlung nur mit größter Vorsicht und sehr schwach begonnen und schon nach kürzester Zeit, als erst $1/_{20}$ der dafür indizierten Dosis verabfolgt war, unterbrochen, weil die Bräunung erythematösen Charakter anzunehmen schien. Dieser Patient zog eines Tages einen schlecht passenden Schuh an, der ihn an einer Stelle, die früher bestrahlt worden war, durch mehrere Stunden lang drückte. An der Stelle des Schuhdruckes entwickelte sich ein typisches Röntgenulcus, das noch jetzt nach 3 Monaten nicht gänzlich verheilt ist.

Wenn auch derartige Ereignisse vereinzelt sind und durch die Wahl geeigneterer Filter ohne Zweifel noch seltener werden dürften, so müssen wir doch immer im Auge behalten, daß durch kein einziges bekanntes Filter eine rein homogene Strahlung durchgeht, und daß sich jener Anteil derselben, der nicht auf kranke, sondern auf gesunde Gewebe eine biologische Wirkung ausübt, immer schwer bestimmen lassen wird, da hierbei nicht nur die Tiefenlage des betreffenden Gewebes sondern auch seine Empfindlichkeit gegen die Strahlung in Betracht kommt. An diese Nebenwirkung muß man um so mehr denken, mit je größeren Dosen man arbeitet[1]). Nach meinem Dafürhalten ist es nicht nur unsere Aufgabe, jene Verfahren zu suchen, die es uns gestatten, in

[1]) Auch eine technische Frage, die allerdings nur sekundär in Betracht kommt, mag hier nicht unberücksichtigt bleiben. Bei so starker Filterung ist, um die notwendige therapeutische Strahlendosis zu erhalten, eine intensive Belastung der Röhren notwendig. Eine solche hat wohl für die modernen Glühkathodenröhren keine große Bedeutung, doch sind nur wenige Dermatologen, welche die Röntgentherapie der Sykosis betreiben, im Besitze solcher komplizierter und teuerer Einrichtungen. Die Lebensdauer der Röntgenröhren älteren Systems, welche zumeist noch in Verwendung stehen, wird aber durch starke Belastungen bekanntlich sehr verkürzt.

Fällen, wo es notwendig ist, möglichst große Strahlendosen zu verabfolgen, sondern, wenn man die Gefahren der Röntgenstrahlen in den Augen behält, auch unsere Pflicht, Methoden zu ersinnen, die es uns erlauben, mit möglichst kleinen Dosen befriedigende therapeutische Wirkungen zu erzielen.

Ich glaube, daß dies in vielen Fällen recht gut gelingt, wenn man sich nicht darauf steift, den Röntgenstrahlen Leistungen zuzuweisen, zu welchen wir sie gar nicht benötigen, da diese Wirkungen von anderen Methoden, welchen die Nachteile der Röntgenstrahlenwirkung fehlen, leicht zu erzielen sind.

Bei meinen Versuchen mit Mitteln, welche die schädlichen Wiederholungen der Röntgenbestrahlungen entbehrlich machen und doch die Wiederkehr der lästigen Symptome der Sykosis verhüten sollen, habe ich folgende zwei Verfahren als entsprechend befunden:

1. Die intensive mehrmalige Belichtung der röntgenepilierten Stellen mit der Quecksilberdampfquarzlampe (künstliche Höhensonne), welche mehrere kräftige Desquamationen erzeugte.

2. Das zweite Verfahren, welches sich mir außerordentlich bewährt hat, ist noch einfacher. Zunächst wird auf die kranke Hautstelle mit einer harten Röhre (5—6 Benoist-Walter) eine Epilationsdosis verabfolgt. Nach Eintritt des Epilationseffektes lasse ich die kahle Hautstelle durch 5—6 Wochen hindurch zweimal täglich mit einer nach folgendem Rezept bereiteten Salbe einreiben:

Rp.: Ol. Terebinthinae rectif. puri
Picis liquidae aa 2,5
Vaselini puri americ. 50,0

Die Resultate dieser kombinierten Behandlung sind außerordentlich zufriedenstellend. Wie aus der obigen Tabelle hervorgeht, mußten im Jahre 1917 von 55 Sykotikern 7 zweimal, 2 mehrere Male, im Jahre 1918 von 83 Kranken 5 zweimal, 1 mehrere Male wegen Rezidive nachbehandelt werden. Seit Mitte 1918 verwende ich die 5 proz. Terpentin-Pechsalbe und habe seit dieser Zeit nur bei solchen Fällen Rezidive beobachtet, wo eine bestehende chronische Rhinitis durch ihre starke Sekretion die Haut der Oberlippe ununterbrochen reizte (die beiden Fälle des Jahres 1920) oder wo der Epilationseffekt der Röntgenbestrahlung ein unvollkommener war (der eine Fall des Jahres 1919). Dieser letztere Fall beweist ebenso wie das Ergebnis zahlreicher Versuche, die ich bei Sykotikern mit der Terpentin-Pechsalbe allein machte, daß die Röntgenepilation in der Behandlung der erwähnten Sykosisformen wesentlich ist, daß ohne ihren epilierenden Effekt mit der Terpentinpechsalbe keine Heilung erzielbar ist. Wenn jedoch die Röntgenepilation vorausging, verhindert diese Salbenbehandlung die



Rezidive und macht auf diese Weise möglich, daß mit einer kleinen Röntgendosis ein Dauereffekt erzielt werde[1]).

Hebra und Kaposi lehrten, daß das Terpentin der Haut sehr schädlich sei und Ekzeme provoziere. Dies gilt jedoch, wie ich in Buchdruckerkreisen erfuhr, nur für die unreinen Terpentinsorten. Es erkranken nur jene Arbeiter an Handekzemen, welche die Druckwalzen mit dem unreinen polnischen Terpentin waschen und reinigen. Ich habe von dem Ol. Terebinthinae rectif. pur., welches ich in meiner Salbe verschreibe, nie den geringsten Nachteil wahrgenommen.

Terpentin und Pech spielen in der Volksmedizin der Alpenländer bei Eiterungen eine große Rolle. Dies hat mich auch veranlaßt, diese Mittel bei Sykosis zu versuchen. Ich habe mich seither wiederholt überzeugt, daß die Salbe auch bei anderen Eiterungsprozessen, z. B. bei Schweißdrüsenabscessen, Follikulitiden u. dgl. gute Dienste leistet. Auf mein Ersuchen probierte sie Herr Prim. Dr. Franz Urpany auch bei einem Falle von Pemphigus vulgaris universalis. Um ein objektives Urteil über die Wirksamkeit dieses Medikamentes zu erhalten, wurde nur eine stark mit Pemphiguseruptionen besäte Gliedmaße mit diesem geschmiert, während andere Körperstellen mit anderen Medikamenten und Methoden (künstl. Höhensonne) behandelt wurden. Es zeigte sich, daß die Terpentinpechsalbe bei diesem Patienten die Wirkung der anderen Mittel übertraf. Ob dies auch bei anderen ähnlichen Krankheitsfällen zutreffen wird, muß erst geprüft werden. Immerhin scheint mir auch diese eine Beobachtung der Veröffentlichung wert zu sein, um die Kollegen zur Nachprüfung zu veranlassen.

[1]) Tiefe Eiterherde, die man gelegentlich sieht, können nur chirurgisch beseitigt werden.

Beiträge zur Anatomie und Physiologie der Sexualzellen und der Keimeinnistung beim Menschen.

Von

Hans Friedenthal (Charlottenburg).

Die Sexualphysiologie weist besonders für den Menschen so schwerwiegende Lücken auf, daß eine Schilderung der wichtigsten Probleme und eine zusammenfassende Übersicht über unser gesichertes Wissen nicht überflüssig erscheint.

Wir besitzen bisher noch kein sicheres Merkmal, um die menschlichen Sexualzellenvorfahren so von den anderen Körperzellen zu unterscheiden, daß der Weg der Keimbahn von der befruchteten Eizelle bis zur ausgebildeten Sexualzelle lückenlos beschrieben werden könnte. Wenn bei einigen Würmern die Keimbahnzellen durch ein Mehr an Kernschleifenmasse sich vom Entwicklungsbeginn an von den körperbildenden Zellen mit verminderter Kernschleifenmasse unterscheiden, so ist dies beim Menschen und den Säugetieren nicht zu sehen. Wohl zeigt die aufmerksame Betrachtung der ersten Zellteilung bei Säugetieren, daß die beiden ersten Furchungszellen bereits etwas verschieden sind und die Keimbahn sehr wahrscheinlich unter gewöhnlichen Verhältnissen einer der beiden Furchungszellen folgt, doch liegen noch keine ausreichenden Angaben über Keimbahnmerkmale bei Säugetieren vor. Durch Erhaltenbleiben der Körnerform in den Mitochondrien sollen später die Keimbahnzellen auch des Menschen sich von den anderen Körperzellen unterscheiden, und es werden Wanderzellen bei Menschenembryonen von 14 Ursegmenten als ersterkennbare Keimbahnzellen angesprochen, trotzdem sie mehrkernig sind. Sie fanden sich in der Gegend der Kloacke und unterschieden sich durch Größe und den Besitz von Dotterplättchen (?) von den übrigen Körperzellen. Es ist wahrscheinlich, daß das Studium des feineren Zellbaues bei der Mitose uns die Keimbahnzellen wird erkennen lassen. Während die Zahl der Kernschleifen in Keimzellen und körperbildenden Zellen die gleiche bleibt, entledigen sich die körperbildenden Zellen im Beginn der Entwicklung eines Teiles ihrer Kernschleifenmasse, so daß sichtbare Formverschiedenheit auftreten kann und die Keimbahn für das Auge des Beobachters sichtbar wird.

Verarmung an Kernschleifenmasse führt sehr allgemein die Zellen zu einer beschleunigten Reihe von Zellteilungen. Wir sehen die Keim-



zellen hinter den körperbildenden Zellen an Teilungsgeschwindigkeit zurückbleiben, die Größe der Keimbahnzellen bleibt eine auffällige bis zur Bildung der kleinen Samenfäden nach der letzten Kernteilung. Die Gesamtentwicklung der Geschlechtszellen nimmt beim Menschen Jahrzehnte, in Ausnahmefällen mehr als ein Jahrhundert in Anspruch.

Die Vorstufen von Eizelle und Samenfaden gehören zu den kernstoffreichen und zugleich nährstoffreichen Entwicklungszellen. Wenn bei der ersten Furchung der befruchteten Eizelle bereits die grundlegende Scheidung in kleinere, schnell sich teilende und größere teilungsträgere Zellen einsetzt, folgt die Keimbahn dem Wege der größeren nährstoff- und kernstoffreichen Zellen. Bei einigen Tieren trennt die erste, bei einer Reihe von Tieren die dritte Furchung Zellen von ungleicher Größe und Kernbeschaffenheit. Die Keimlingszellen trennen sich in Dottergewebe und Bildungsgewebe, die zu verschiedenen Zeiten dem Dottergewebe entsprossen. In der Gegend des Urafters bleiben die Reste des Dottergewebes mit den Keimbahnzellen zu einer Zeit erhalten, wo der Keimlingsleib etwa Sandkorngröße und ein Alter von etwa 20 Tagen erreicht hat. Die Keimbahnzellen wandern zu dieser Zeit in die Bildungsstätten der späteren Eierstöcke und Hoden ein und werden dort als Ureier und Ursamenzellen durch ihre Größe und ihren Nährstoffreichtum deutlich von allen übrigen Körperzellen unterscheidbar, wenn der Keimling Haselnußgröße und ein Alter von etwa 30 Tagen erreicht hat. Nur etwa 25 Tage nimmt die Urgeschlechtszellenbildung bei beiden Geschlechtern in Anspruch, die durch eine geringe Zahl von Teilungen zu den Eimutterzellen und Samenmutterzellen führen. Beim Manne entstehen erst kurz vor der Geschlechtsreife, also über 12 Jahre nach der Geburt, die ersten Samenmutterzellen aus den Ursamenzellen. Im weiblichen Geschlecht findet beim Menschen im ersten Lebensjahre schon vereinzelt Eimutterzellenbildung, ja selbst Eizellenbildung statt. Die Ahnenstufen der Geschlechtszellen sind beim Menschen wanderungsfähige, amöbenähnliche Zellen, welche an die wanderungsfähigen Eizellen der Schwämme und Hohltiere ebensowohl wie an die wanderungsfähigen Paarlinge der Einzeller erinnern.

Die Zellgröße der Keimbahnzellen nimmt von der befruchteten Eizelle bis zur Bildung der Ureizellen und Ursamenzellen ab, von da bis zur Bildung der Eimutterzellen und der Samenmutterzellen zu. Auf die Vermehrungsstufe folgt die Wachstumsstufe der Keimbahnzellen. In der Reifungsstufe bleibt die Größe der Eimutterzellen in der reifen Eizelle, der größten Zelle des Menschen, erhalten, während die Samenzellen sich ihrer Reservestoffe und ihres Plasmas entledigen und in die reifen Samenfäden übergehen, welche zu den kleinsten selbständigen Körpereinheiten zählen. Die Ähnlichkeit des Bildungsganges der männlichen und weiblichen Geschlechtszellen ist so groß, daß die Ursamen-



zellen, obwohl Ahnenstufen der kleinen Samenfäden den Ureizellen durchaus gleichend, wie diese die größten Zellen des Keimlings am Ende des ersten Entwicklungsmonats bilden, von allen Zellen der Eizelle am ähnlichsten geblieben sind.

Die Zahl der Zellteilungen, welche von Urei- und Ursamenzelle zu Eimutterzelle und Samenmutterzelle führen, ist gering. In der Reifungsperiode erfolgt in zwei Zellteilungen der Übergang zum reifen Ei und zu den Samenzellen, welche sich ohne weitere Teilung zu den Samenfäden umwandeln. Die Eireifungszeit währt vom ersten bis etwa ums 50. Lebensjahr, die Samenreifezeit vom 12. bis 70. Lebensjahr, in Ausnahmefällen bis zu dem höchsten beim Menschen beobachteten Lebensalter.

Der Mensch ist durch die Länge seiner Zeugungszeit, die abhängt von der Dauer der Reifungszeit der Geschlechtszellen, ausgezeichnet.

Die anfänglich äußere Gleichheit der Keimbahnzellen bei beiden Geschlechtern erinnert an die Zustände von annähernder Gleichheit der Paarlinge bei Einzellern, die große Zahl der Vorstufen der weiblichen Geschlechtszellen und der männlichen Geschlechtszellen an den Geschlechtszellenreichtum der auf äußere Befruchtung der Eier im Seewasser angewiesenen einfachen Lebewesen.

Die menschlichen Eierstöcke enthalten einige Jahre nach der Geburt mehr als eine halbe Million Keimbahnzellen, von denen etwa zweitausend im Laufe des Lebens zur Reife gelangen. Die Samenentleerung eines Mannes enthält etwa 200 Millionen Samenfäden (60 Millionen im Kubikzentimeter). Im Laufe des Lebens könnte ein stets gesunder Mann bei 5000 Samenentleerungen eine Billion Samenfäden abgeben und damit der Fruchtbarkeit mancher Meerestiere nahekommen. Während ein Weib im Höchstfalle etwa dreißig ausgetragene Kinder zur Welt bringen kann, würde ein Mann bei stetem Wechsel einige Tausend Kinder zeugen können, immerhin nur einige Milliardstel der Zahl der von ihm erzeugten Samenfäden.

Die Keimbahnzellen, welche in die Geschlechtsleiste des jungen Keimlings einwandern, sind etwa dreißig Tage nach dem Beginn der Entwicklung als größere rundliche, hellere Zellen zwischen den kleineren, würfelförmigen Zellen der Keimwülste zu erkennen, die männlichen, durch den Besitz einer unvollständigen Kernschleife von den weiblichen unterschieden. Eine bequeme Unterscheidung der Geschlechter wird erst möglich, wenn die Geschlechtswülste sich zu einem Hoden oder einem Eierstocke ausbilden. Die Ausbildung von Eifollikeln oder Hodenkanälchen hängt von dem Geschlecht der einwandernden Keimbahnzellen ab. In sehr seltenen Fällen wurde beim Menschen die Anlage einer Zwitterdrüse beobachtet, die aber stets nur eine Art der Geschlechtszellen zur vollen Reife ausbildete.



Die Ursamenzellen sind große Zellen mit großem, kugelförmigem Kern, in welchem bis zu drei große Kernkörperchen neben reichem Netzwerk zu sehen sind. Den Kern umgibt eine dichte Masse, welche zwei kleinste Teilungskörperchen enthält. Zahlreiche Fädenkörnchen sind im Zelleib verteilt. Die Stützzellen und Ursamenzellen füllen die Samenkanälchen anfänglich aus, so daß erst später ein fortlaufender Hohlraum sich in ihnen bildet. Ganz allmählich wächst in etwa 13 Jahren der Hoden bis zur beginnenden Geschlechtsreife heran, ohne daß eine erhebliche Zahl von Zellgeschlechtern von den Keimbahnzellen gebildet wird. Die letzten Abkömmlinge der Ursamenzellen, die Samenmutterzellen, sind kenntlich durch ihre Größe und das Verhalten ihrer Kernschleifen.

Im männlichen Geschlecht findet sich nur für kurze Zeit eine Andeutung der im weiblichen Geschlecht so ausgesprochenen Wachstumszeit der Keimbahnzellen. Auch hier nimmt die Zellgröße kurz vor den Reifeteilungen noch zu. Die Samenmutterzellen sind größer als die vorhergehenden Zellgeschlechter.

Die beginnende Reifung der männlichen Keimbahnzellen deutet sich durch Veränderungen des Aussehens der Kerne an. Die Kernschleifenmassen häufen sich an einem Pol des Kernes an unter Aufhellung der übrigen Kernräume. Es bildet sich ein Fadenknäuel aus, der durch einen doppelten, mehrfach abgeteilten Faden gebildet wird. Wenn die Samenmutterzelle sich zur Teilung anschickt, bildet sie nicht wie ihre Ahnenstufen bisher 23[1]) vollständige und 1 unvollständige Kernschleife aus, sondern nur 12 Kernschleifen, die vierfach erscheinen und die doppelte Stoffmasse enthalten wie die bisherigen Kernteilungsformen. Etwa viermal so viel wie die Kerne der Körperzellen. Die Zahl der Kernschleifen ist auf die Hälfte herabgesetzt. Bei der Teilung der Samenmutterzelle trennen sich die Vierergruppen der Kernschleifen zu je zwei Doppelgruppen. Die entstehenden Vorsamenzellen teilen sich bald darauf wieder in je zwei Samenzellen unter erneuter Trennung der Doppelschleifen. Aus einer Samenmutterzelle sind durch zwei Teilungen vier Samenzellen entstanden, welche die halbe Schleifenzahl und die halbe Kernschleifenmasse enthalten gegenüber den bisherigen Keimbahnzellen. Von den vier aus einer Samenmutterzelle entstandenen Samenzellen besitzen zwei eine unvollständige Kernschleife neben elf vollständigen, während die zwei übrigen zwölf vollständige Kernschleifen enthalten. Die ersteren bilden männchenbildende, die letzteren weibchenbildende Samenfäden aus. Durch Eindringen eines Samenfadens mit elf vollständigen Kernschleifen in eine Eizelle entsteht ein mannbildendes Ei, während beim Eindringen eines Samenfadens mit zwölf vollständigen Kernschleifen in eine Eizelle ein weibbildendes Ei entsteht.

[1]) Die Zahl ist beim Menschen bisher nicht mit Sicherheit bekannt.



Die Stufe der Zusammenlegung der Kernschleifen in den Samenmutterzellen mit der Bildung von Vierergruppen zeigt uns die Zusammensetzung unserer Erbmasse, die wir von unseren Eltern überkommen haben. Jedermann ist ein Bastard von Vater und Mutter. Jede Samenmutterzelle zeigt in ihrer geschlechtsübertragenden Kernschleife die unvollständige Kernschleife des Vaters und die vollständige Kernschleife der Mutter in gespaltenem Zustande, so daß eine Viererbildung zustande kam. Durch die Vierzellenbildung bei den zwei Reifeteilungen wird bewirkt, daß die Samenzellen und die daraus sich bildenden Samenfäden nur die Hälfte der väterlichen Erbmasse mit der Hälfte der Kernschleifenzahl bei der Befruchtung übertragen. Ohne die Hälftelung der Erbmassen bei Ei und Samenfaden müßte beim neuen Geschlecht eine Verdoppelung der Erbmasse und der Kernschleifenzahl stattfinden und ein jedes geschlechtlich erzeugte Lebewesen die Eigenschaften aller vier Großeltern in bezug auf dasselbe Merkmal in sich vereinigen. Bei der Reifeteilung wird durch die Zusammenlegung der zusammengehörigen Kernschleifen und Spaltung derselben in Vierergruppen vor der ersten Reifeteilung bewirkt, daß die verschiedenen Anlagen für dasselbe Merkmal auf verschiedene Geschlechtszellen verteilt werden. Je abweichender die vier Großeltern eines Lebewesens gebaut sind, desto notwendiger ist die gleichmäßige Verteilung bei der Reifung auf die verschiedenen Geschlechtszellen. Schon das Zusammentreffen zweier abweichender Erbmassen für dasselbe Merkmal kann Entwicklungshemmung zur Folge haben, die sich am frühesten bei der Bildung der Geschlechtszellen bemerkbar macht. Bei Bastardierungen sind häufig die entstehenden, anscheinend vollkommen ausgebildeten Bastarde unfruchtbar. Die Zusammenlegung der Erbanlagen vor den Reifeteilungen in den Zellkernen erfordert Ähnlichkeit der Paarlinge.

Nach Ablauf der beiden Reifeteilungen ähneln die vier neu entstandenen Samenzellen den früheren Keimbahnzellen, ihre Größe beträgt nur ein Viertel der Samenmutterzellen. Durch eine Reihe von Umbildungen geht aus allen vier Samenzellen je ein Samenfaden hervor. Der Kern wird dichter, kleiner und eiförmig durch Verlust des Kernsaftes. Der Kopf des Samenfadens geht aus dem Kern hervor und erhält eine Kopfkappe mit Schneideapparat aus der starken Hülle der kleinen Teilungskörperchen. Die Fadenkörnchen und Teilungskörperchen bilden ein Mittelstück, welches von verschiedenen, meist aber geringen Protoplasmamengen umhüllt wird. Aus den Teilungskörperchen sproßt eine elastische Fibrille, welche bis auf das äußerste nackte Ende mit einer dünnen Plasmascheide umhüllt wird und den Schwanz des Samenfadens bildet. In wenigen Monaten hat sich unter Erhaltung der Kernschleifenmasse, der Teilungskörperchen, der Fadenkörnchen und eines geringen Plasmarestes die männliche Geschlechts-



zelle von allem befreit, was ihr bei der Aufsuchug der befruchtungsbedürftigen Eizelle hinderlich sein könnte und in Schwanzruder und Bohrkopf Bewegungsapparate ausgebildet, welche ihr Aussehen dem eines Geißeltierchens ähnlich machen. Da den Samenfäden Nährmaterial nur in geringer Menge zu Gebote steht, senken sie sich mit dem Kopf voran in den Plasmaleib der Hodenstützzellen, welche Stoffzufuhr zu den Samenfäden vermitteln. Nach Ausstoßung und Ablösung aus den Hodenstützzellen können die jungen Samenfäden noch viele Monate im Nebenhoden verweilen, fallen aber Rückbildungsvorgängen anheim, wenn ihre Ausstoßung gar zu lange auf sich warten läßt.

Der reife menschliche Samenfaden mit eiförmigem Kopf von der Fläche gesehen, mit spindelförmigem Kopf von der Kante gesehen, ähnelt in hohem Maße den Samenfäden der Menschenaffen, in etwas geringerem Grade den Samenfäden der niederen Affen und einiger Halbaffen. Alle übrigen Tiere und Pflanzen besitzen abweichend gebaute Samenfäden.

Wenn zwei Lebewesen zugleich im Bau der Eier und Samenfäden große Ähnlichkeit zeigen, brauchen wir an ihrer natürlichen Verwandtschaft nicht mehr zu zweifeln. Eine auffällige Übereinstimmung zweier Lebewesen nur in der Form der beiden Geschlechtszellen ohne sonstige Hinweise auf nahe Verwandtschaft ist nicht bekannt.

Die Samenfäden des Menschen besitzen eine lang anhaltende Eigenbeweglichkeit. Die peitschenden Bewegungen des Schwanzes treiben den Kopf mit einer Geschwindigkeit von etwa 0,006 cm in der Sekunde vorwärts. Die Samenfäden stellen sich mit den Köpfen gegen die Strömung, sie vermögen erheblich größere Zellen durch ihre Bewegung beiseite zu schieben. In Leichen vermögen Samenfäden sich tagelang beweglich, in den weiblichen Geschlechtsteilen wochenlang, bei Fledermäusen mehr als sechs Monate lang lebendig und zeugungsfähig zu erhalten. Bewegungslos liegen die Samenfäden in den Nebenhoden. In der Samenflüssigkeit, die vor allem von den Drüsen der männlichen Geschlechtsorgane geliefert wird, erwacht die Beweglichkeit der Samenfäden und kann noch außerhalb des Körpers über eine Woche lang erhalten werden. Die Flimmerfortsätze in den weiblichen Ausführungsgängen erzeugen in Eileiter und Gebärmutter eine schwache Strömung nach außen, welche die Samenfäden nach dem Eierstock hinleitet. Das Einbohren der Samenfäden in die Eihülle des menschlichen Eis braucht nicht durch abgesonderte Stoffe von seiten des Eis ermöglicht zu werden. Bei zahlreichen Lebewesen werden die Samenfäden durch chemische Stoffe zum Ei geführt und dort durch besondere Pforten der Eihüllen zum Eiprotoplasma hingeleitet, nicht aber bei dem an sich nackten Menschenei, welches von den in Auflösung begriffenen Begleitzellen wie von einer besonderen Hülle umgeben wird.



Die Aufgabe der Samenfäden, die Kernschleifenmasse und die Teilungskörperchen in das Plasma der weiblichen Eizelle einzuführen, wird zwar von den Samenfäden der Lebewesen gelöst, doch weicht der Bau der verschiedenen Samenfäden oft weit ab von dem Bau eines Bohrers, der in reinster Form sich in den Samenfäden der Finkenvögel verwirklicht findet. Die menschlichen Samenfäden haben eine meißelartige Kopfkappe, die bei den beständigen Drehungen recht erhebliche Reibungswiderstände verursacht. Die Fortbewegung des Kopfes durch die Schwanzbewegungen erfolgt nach Art eines Bootes, welches durch seitliche Bewegungen eines in der Mittellinie hinten angebrachten Ruders vorwärts getrieben wird (Wricken). Mit dieser einfach erscheinenden Vorrichtung vermögen die Samenfäden in acht Tagen einen Weg von 50 m, also das Millionenfache ihrer eigenen Länge zurückzulegen, während unsere Dampfer noch nicht das Hunderttausendfache ihrer Länge, ohne Kohlen zu fassen, zurückzulegen vermögen, also noch nicht ein Zehntel dieses Weges. Die Samenfäden sind außerordentlich wirtschaftlich gebaute Bewegungsmaschinen. Das Gewicht der Bewegungsmaschine und des Heizmaterials zusammen ist derart gering gegenüber dem Weg und der abzuliefernden Last, daß unsere heutige Technik auch nicht einmal Ähnliches zu leisten imstande ist.

Die chemische Zusammensetzung der Samenfäden ähnelt mehr der Zusammensetzung von Zellkernen als der von Körperzellen. Besonders auffällig ist die Wasserarmut der Samenfäden und der dadurch bedingte hohe Gehalt an Salzen und Kernstoffen. Durch Zusammendrängen der zu befördernden Stoffmasse auf denkbar kleinstem Raum wird die Bewegungsleistung erleichtert. Durch Wasserzufuhr wird aus dem Samenfadenkopf ein großer Zellkern nach dem Eindringen in die Eizelle neu gebildet.

Einen für unsere Vorstellung langen Weg haben die Keimbahnzellen des männchenbildenden Eies bis zur Bildung der zeugungsfähigen Samenfäden zurückgelegt. Alle Umwandlungen dienten der Aufgabe, eine selbstbewegliche Maschine zu schaffen, welche die Hälfte der ererbten Kernschleifenmasse und ein Teilungskörperchen in dem Inneren einer befruchtungsfähigen Eizelle abzuliefern imstande ist. Wir können schätzen, daß nur einige Billionstel der erzeugten menschlichen Samenfäden zur Erzeugung eines Menschen verwandt werden, während alle übrigen als Abfallstoffe im Haushalte der Natur Verwendung finden.

Die Keimbahnzellen der weibchenbildenden menschlichen Eier mit 24 vollständigen Kernschleifen verhalten sich bis zur Ureierbildung wie die der männchenbildenden Eier mit 23 vollständigen Kernschleifen. Wie bei diesen spalten nach den ersten Furchungen die Keimbahnzellen Zellen von sich ab, deren Kernschleifenmasse sich verringert und die daraufhin zu rascherer Teilung befähigt, den weiblichen Körper



aufbauen als Träger der langsamer sich teilenden und weniger verändernden Keimbahnzellen. Wie beim männlichen Geschlecht wandern Keimbahnzellen von der Gegend der Kloakenhaut (dem späteren After) in die Geschlechtsleisten ein, welche sich aus dem Mittelblatt etwa 25 Tage nach dem Beginn der Entwicklung angelegt hatten. Während die Körperzellen die Fadenkörnchen in ihrem Plasma in Stäbchen und Fäden umwandeln, bleiben diese bei den Keimbahnzellen in einzelnen Körnern erhalten, so daß eine Unterscheidung zwischen Keimbahnzellen und Körperzellen möglich ist.

Die Urnierengeschlechtsfalte legt sich zu beiden Seiten der späteren Wirbelsäule in dem Raum hinter der Leibeshöhlenwand an und drängt deren Wandung vor sich her bei Keimlingen mit einigen 20 Körperkästchen. Der Weg der Keimbahnzellen bis zu ihrer Einnistungsstätte, den diese wandernd zurückzulegen haben, ist nicht lang wegen der geringen Größe des Keimlings, doch reicht die Keimdrüsenanlage vom sechsten Brustkästchen bis zum zweiten Kreuzkästchen hinunter.

Auf die Einwanderung der Keimbahnzellen in die Geschlechtsleisten folgt die Vermehrungszeit, welche zu einer raschen Größenzunahme der sich ausbildenden Eierstöcke führt unter gleichzeitiger Ausbildung von Bindegewebe und Blutgefäßen im Eierstock. Ohne scharfe Grenze geht die Vermehrungsstufe der Keimbahnzellen in die Wachstumsstufe über, und schon vom hundertsten Tage nach der Befruchtung ab setzt auch schon die Auflösung und Rückbildung zahlreicher Keimbahnzellen ein, die von da ab ununterbrochen zunimmt, bis gegen das 50. Lebensjahr hin keine Keimbahnzellen mehr im weiblichen Körper anzutreffen sind.

Die weiblichen Keimbahnzellen besitzen nicht nur mehr Kernschleifenmasse als die weiblichen Körperzellen, sondern auch mehr Protoplasma. Durch ihr helles Aussehen, durch ihre Größe, ihren großen Zellkern mit weitmaschigem Kernnetz und Fehlen von Kernkörperchen sind sie von den Körperzellen der Eierstöcke zu unterscheiden. Sobald die Keimbahnzellen von Körperzellen rings umgeden sind, die Eierstockbläschenbildung begonnen hat, setzt die eigentliche Wachstumszeit der Keimbahnzellen ein. Nach dem dritten Lebensjahr findet keine neue Eierstockbläschenbildung mehr statt, sondern die Reifung der früher angelegten und die Rückbildung der übergroßen Mehrzahl. Die in den letzten Schwangerschaftsmonaten gebildeten Eierstockbläschen der Frucht haben neugebildet einen Durchmesser von etwa 0,05 cm. Die Keimbahnzelle wächst bis zu einem Durchmesser von 0,025 cm im Eierstockbläschen unter reicher Aufnahme von Nahrungsmaterial heran, vermehrt also ihre Masse in der eigentlichen Wachstumszeit um das 125fache. Die Kernschleifenmasse nimmt an dem Wachstum der weiblichen Keimbahnzelle nicht teil, nur die Größe des



Zellkernes, so daß in der reifen Zelle der Kern als wasserhelles großes Bläschen sichtbar ist, ohne Fadenwerk mit großem Kernkörperchen.

Während der Wachstumszeit im Eierstockbläschen liegen die weiblichen Keimbahnzellen weit von allen Blutgefäßen entfernt und müssen Sauerstoff und Wachstumsbausteine durch die umhüllenden Zellen hindurch beziehen und ihre Ausscheidungsprodukte zwischen diese hinein absondern. Gegen Ende der Wachstumszeit löst sich der Eihügel ab und schwimmt frei im Eierstockbläschen umher, bis er beim Platzen desselben in die den Eierstock umfassende und ihm sich eng anlegende Eileitermündung entleert wird. Im Innern der wachsenden Eizelle findet sich neben dem Kern ein Dotterkern genanntes Gebilde aus dichterer Innenmasse und dicker Hüllmasse, die bei Reifung der Zelle aufgelöst wird und schwindet. Wir können den Dotterkern dem Teilungskörperchen der männlichen Keimbahnzellen mit seiner Hülle, die später die Kopfkappe des Samenfadens liefert, vergleichen. Die Teilungskörperchen der Eizelle gehen zugrunde, während durch den Samenfaden bei der Befruchtung ein sich verdoppelndes neues Teilungskörperchen eingeführt wird. Alle Zellen von Mann und Frau besitzen nur vom Samenfaden, also vom Vater stammende Teilungskörperchen.

Durch Verquellung der an die Eizelle anstoßenden Bläschenzellen bildet sich eine durchsichtige Hülle um das wachsende Ei, an deren Bildung die Ausscheidungsstoffe der Eizelle beteiligt sind. Diese Hülle, die bei den ersten Furchungen verloren geht, muß bei der Befruchtung von den Samenfäden, die sich zwischen die Begleitzellen des Eies gedrängt haben, durchbohrt werden.

Der Eidotter wird beim Menschen in kleinen Schollen und feinen Körnchen in der Umgebung des Eikernes abgelagert, während die Randräume in der Betrachtung von oben dotterärmer erscheinen. Bei den Wirbeltiereiern ist ein Teil des Dotters schwerer, ein fetthaltiger Teil, der große Tropfen bilden kann, wie bei den Knochenfischen, leichter als der Eizellstoff.

Die Eireifung sorgt für Hälftelung der Kernschleifenmasse und gleichmäßige Verteilung der auszuscheidenden Erbanlagen. Während oder nach der Ausstoßung der Eimutterzelle mit ihrer Hülle und ihren Begleitzellen kann die Reifung erfolgen und braucht beim Eindringen des Samenfadens, der fast unmittelbar nach der Ausstoßung in die Eizelle eindringen kann, noch nicht beendigt zu sein. Die Kernschleifen legen sich wie bei den Samenmutterzellen in den Eimutterzellen aneinander und bilden nach Spaltung Vierergruppen, zwölf an der Zahl, welche im Gegensatz zu den Samenmutterzellen keine unvollständigen Kernschleifen aufweisen. Nach Bildung der Kernteilungsfigur spalten die Vierergruppen sich in Doppelgruppen. Zwölf Doppelgruppen von Kernschleifen werden mit einer geringen Plasmamenge unterhalb der durchsichtigen Hülle von der Eizelle abgetrennt. Das abgetrennte



Zellstück wird Richtungskörperchen oder Polzelle genannt. In einer zweiten Teilung trennen sich in Eizelle und Polzelle die Doppelgruppen von Kernschleifen. Es wird eine neue Polzelle mit zwölf einfachen Kernschleifen ausgestoßen. Nach Beendigung der Reifeteilungen liegen drei Polzellen mit je zwölf Kernschleifen zwischen Eizelle und Hülle. Der Kern der Eizelle enthält nur noch die Hälfte der Kernschleifenzahl, ebenso wie der Kern der Samenzelle nach der zweiten Reifeteilung. Vor der Eireifung muß die Eimutterzelle die doppelte Masse an Kernschleifensubstanz gehabt haben, damit nach der Vierzellenbildung die Hälfte der für die Keimbahnzellen üblichen Menge an Kernschleifenmasse übrigbleiben kann. Aus den zwölf übriggebliebenen Kernschleifen bildet sich in der reifen Eizelle ein neuer Kern, der weiblicher Vorkern genannt wird. Aus dem Kopf des eingedrungenen Samenfadens entsteht durch Flüssigkeitsaufnahme aus der Eizelle ein Kern, der männliche Vorkern, der bis zur Größe des weiblichen Vorkernes heranwächst, auf diesen zuwandert, sich an ihn anlegt und zuletzt mit ihm verschmilzt. Der neue Kern, der erste Kern des neuen Geschlechts, entspricht einem Kern mit 24 Kernschleifen, wenn ein weibchenbildender Samenfaden eingedrungen war, von denen zwölf den beiden Großeltern von Vaterseite, zwölf den beiden Großeltern von Mutterseite her ihrer Herkunft nach entsprechen. Drang ein männchenbildender Samenfaden ein, so enthält der erste Kern des neuen Geschlechts, wie alle folgenden, eine unvollständige Kernschleife neben 23 vollständigen. Das doppelte Teilungskörperchen der neuen Zelle stammt aus dem Mittelstück des eingedrungenen Samenfadens.

Zwei Keimbahnen laufen bei der Befruchtung zusammen und bilden eine neue, in ganz genau gleicher Weise noch nie in der Welt dagewesene und nie in genau gleicher Weise wiederkehrende Zusammenstellung von Erbanlagen.

Da alle Lebewesen miteinander verwandt sind, d. h. gemeinsame Ahnenstufen besitzen, so sind erst recht die Keimbahnen zweier befruchtungsfähiger Paarlinge vielfältig in der Vergangenheit miteinander verknüpft und verschmolzen. Wenn die Maschen des Netzes der Keimbahnen dicht hinter den Paarlingen zusammenschließen, sprechen wir von Inzucht oder Verwandtenpaarung, wenn eine Reihe von Geschlechtern bis zur früheren Kreuzungsstelle der Keimbahnen zu verfolgen ist, sprechen wir von Fremdbefruchtung oder Bastardbildung.[1])

[1]) Die Netzbildung der Keimbahnen der Ahnenstufen erklärt die Schwierigkeit einer befriedigenden Einordnung der Lebewesen nach ihrer Abstammung. Eine auf die tatsächlich beobachteten Verschiedenheiten der Lebewesen aufgebaute (künstliche) Ordnung erlaubt eine raschere und bequemere Auffindung als eine auf den Verwandtschaftsverhältnissen aufgebaute natürliche Ordnung, deren Aufsuchen dem, der die Natur kennen lernen und mit dem Geiste nachschaffen will, unentbehrlich ist.

Bei der Befruchtung der menschlichen Eizelle fiel bereits die Entscheidung, ob ein Mann oder ein Weib erzeugt werden wird, je nach der Zahl der vollständigen Kernschleifen in den Samenfäden. Das Geschlecht des künftigen Lebewesens ist nur eine der vielen Anlagen, welche bereits bei der Befruchtung vorher bestimmt sind durch die Beschaffenheit des väterlichen und mütterlichen Erbgutes. Verläuft die Entwicklung in gewohnten Gleisen, so erscheint das Leben der Neuerzeugten bis ins kleinste bereits vorgezeichnet und vorherbestimmt durch die Erbanlagenmischung. Bei Änderung der Umweltsverhältnisse lassen die Abweichungen vom ererbten Entwicklungswege erkennen, daß nur ein Teil dessen, was wir unser Schicksal nennen, in den Erbregeln zum Ausdruck kommt.

Der Beginn der Entwicklung des Menschen aus der Eizelle nach deren Vereinigung mit einem Samenfaden, noch niemals beobachtet, kann nicht erfahrungsgemäß geschildert, sondern nur aus Vergleichen mit dem Entwicklungsbeginn anderer Säugetiere erschlossen werden. Verhältnismäßig nahverwandte Säugetiere zeigen oft erhebliche Abweichungen in Form und Lebensweise der ersten Lebensstufen. Die befruchtete Eizelle des Menschen kann mit unbewaffnetem Auge als allerkleinstes Kügelchen durch die Spiegelung an der gewölbten glasigen Oberfläche bei hervorragender Sehschärfe wahrgenommen werden. Gegen dunklen Hintergrund in der Sonne schimmernde allerfeinste Tautröpfchen an feinen Spinnenfäden geben ein zutreffendes Bild von dem Aussehen eben befruchteter, durch den Eileiter wandernder Säugetiereier. Bei etwa zehnfacher Vergrößerung erkennt man eine gekörnelte Innenkugel, die von einer schmalen, durchsichtigen, schleimigen Kapsel umhüllt wird und an ihrer Oberfläche ein kleines Bläschen mit noch viel kleinerer Innenkugel dei stärkeren Vergrößerungen erkennen lassen würde. Drei kleinste Kügelchen liegen zwischen Hülle und Innenkugel mit Kernelementen in ihrem Innern, ein kleines dichtes Pünktchen liegt in der Nähe des Bläschens in der Innenkugel. Das Keimbläschen mit dem Keimfleck ist leichter als die halbflüssige Innenmasse der Eizelle, und auch die größeren Dotterkügelchen sammeln infolge Fettgehaltes sich am oberen Kugelabschnitt. Bei der Ansicht von oben liegt daher das Keimbläschen mit dem Keimfleck etwa in der Mitte der Eizelle, umgeben von einem breiten Hof von Dotterelementen, der umsäumt wird von einem breiten helleren Ring mit feineren Einschlüssen. Der Querschnitt der Dotterhaut umschließt als feine, dunkle Linie die Innenkugel. Außerhalb der Dotterhaut liegen die drei kleinen Polzellen eng umschlossen von der Außenhülle, welche aus Zelltrümmern besteht, die durch Verdauungsfermente angegriffen und in Auflösung begriffen sind. Nur von der Seite gesehen ist die Schichtung der Teile nach dem Raumgewicht, das Schwimmen des Kernes oder

Keimbläschen sowie der größeren Dotterelemente an der Oberfläche zu erkennen.

. Der Mensch beginnt seine Lebenslaufbahn mit der Kugelform, losgetrennt von jeder festen Verbindung mit den mütterlichen Teilen, in denen er gewachsen, die ihn aber nicht erzeugt hatten. Die Kugel besitzt von allen Körpern gleichen Rauminhaltes die kleinste Oberfläche. Je größer die Oberfläche eines Lebewesens — und auch die befruchtete Eizelle ist ein einheitliches Lebewesen —, desto größer die Einwirkungsfähigkeit der Umwelt, desto reicher die Beziehungen zur Außenwelt. Bei den ebenfalls annähernd kugelförmigen, frei im Raume schwebenden Weltkörpern faßt eine dem Menschengeist erkennbare und berechenbare Gesetzlichkeit alle Körper zu einer Einheit zusammen und läßt jede Veränderung als vorausberechenbar und notwendig erscheinen, auch für die Lebewesen gibt es keine ungesetzliche, theoretisch unberechenbare Veränderungsfähigkeit oder einen freien Willen auf irgendeiner Lebensstufe.

Die befruchtete Säugetierzelle besitzt durch ihre Kugelgestalt, ihre Vereinzelung, ihre Dotterhaut, die ihre lebendige Masse von der Hülle und von der Außenwelt trennt, scheinbar in hohem Grade die Fähigkeit, auf sich selber gestellt in Ruhe zu verharren. Zahlreiche Einzeller und Pflanzen besitzen abgekapselte Sporen als Ruhestufen, welche den Eizellen ähneln. Tatsächlich verlaufen auch die Lebensprozesse im allerersten Lebensanfang mit einer im späteren Leben ungewöhnlichen Langsamkeit in den befruchteten Eizellen. Die Stoffaufnahme und -abgabe — Nahrungsaufnahme, Verdauung und Ausscheidungen — ist anfänglich bis auf einen unerkennbaren Rest verkleinert. Die Atmung wird nicht nur durch die Kleinheit der Austauschfläche bei der Kugelgestalt, sondern auch durch die räumliche Trennung von den sauerstoffführenden Blutgefäßen der mütterlichen Teile stark behindert und damit auch der Kraftwechsel auf kleinste Werte herabgedrückt. Ein äußeres Wachstum im Sinne der Massenzunahme findet beim Menschenei anfänglich kaum statt, sogar eine gewisse Verkleinerung durch Abstreifung oder Auflösung der Hülle, welche während der Befruchtung das Ei umgab und seinen Durchmesser vergrößern half.

Nur eine einzige, allen Lebewesen eigene Betätigungsform erscheint gesteigert in der befruchteten Eizelle, die Vermehrungsfähigkeit. Der Kern einer Zelle dient dem Stoffwechselbedürfnis der Zelle. Je größer die Menge an Zellstoff in einer Zelle, desto weiter die Wege bis zum Kern und desto schwieriger die Versorgung mit lebensnotwendigen Stoffen und die Verwertung derselben. Die Eizelle besitzt viel Zellstoff und verhältnismäßig wenig Kernsubstanz. Durch die bei der Zellteilung sich abspielenden Vorgänge wird bei gleichbleibender Masse



an Kernsubstanz die Kernoberfläche, die Austauschfläche zwischen Kern und Zellstoff, vergrößert, meist gleichzeitig auch die stoffaufnehmende Zelloberfläche.

Die Verschmelzung von männlichem und weiblichem Kern bei der Befruchtung der Eizelle hatten die Kernhautoberfläche auf das kleinste mögliche Maß herabgemindert. Durch Zellvermehrung wird nach kurzer Zeit die Summe der Kernoberflächen vergrößert und später durch Aufgabe der Kugelgestalt die Leibesoberfläche vermehrt. Die einfachste Lösung der Aufgabe — erleichterte Stoffzufuhr ohne Aufgabe der Kugelgestalt — durch eine Vergrößerung der Kugeloberfläche und Anordnung der stoffwechselbedürftigen Masse in einer vergrößerten Kugeloberfläche kann nur bei gleichzeitiger Vergrößerung der Kernoberfläche Hilfe bringen.

Die Kugelgestalt der menschlichen Eizelle bedeutet die denkbar günstigste Lösung der Aufgaben, welche die Eizelle zu leisten hat. Die Eizelle hat wie der Samenfaden eine gewisse Menge an Kernschleifensubstanz aufzubewahren und die Vereinigung mit dem Samenfaden zu ermöglichen. Da die zu übertragende Kernschleifenmasse noch nicht ein Tausendstel des Eigewichtes ausmacht, wäre zur Lösung dieser Aufgabe eine sehr viel kleinere Masse der Eizelle denkbar. Die Eizelle hat die weitere Aufgabe, die doppelte Menge Zellstoff, als ihrem Gewicht an Kernschleifenmasse entspricht, als Ersatz für die verlorengegangene Plasmamenge des Samenfadens aufzuspeichern und darüber hinaus so viel an Nährstoffen, daß ohne Aufnahme wesentlicher Mengen neuer Nahrung ein selbsternährungsfähiger Keimling gebildet werden kann, der die Keimbahnzellen in sich enthält und weiterführt. Die Gestalt der Eizelle muß die Weiterbeförderung durch den Schlag der Wimpern der Eileiterhaut ermöglichen und begünstigen und ihre Größe die Auffindung durch die Samenfäden erleichtern. Befruchtung des Eis folgt der Begattung bei den Tieren mit innerer Besamung des Weibchens in ganz verschiedener Zeitfolge. Bei vielen Tieren vergehen regelmäßig einige Tage zwischen Begattung und erster Furchung, bei Fledermäusen findet die Begattung im Herbst, die Eibefruchtung im Frühjahr statt, bei den Bienen kann die Eibefruchtung einige Jahre nach der nur einmal im Leben stattfindenden Besamung erfolgen. Beim Menschen scheint die Befruchtung in einer gewissen Abhängigkeit von der Eireifung und von dem Zeitraum der Begattung zu stehen, zuweilen nach wenigen Stunden, zuweilen aber erst nach einer Reihe von Tagen auf die Besamung zu folgen. Im Gegensatz zu der Mehrzahl der Tiere kann beim Menschen zu jeder beliebigen Zeit erfolgte Besamung zur Eibefruchtung führen, wenn auch die Besamung kurz nach abgelaufener Monatsblutung weit häufiger zur Schwängerung führt, als eine kurz vor der Monatsblutung erfolgte. Bei amerikanischen Negern erfolgt die



Begattung vorzüglich zur Zeit der Monatsblutung, weil alsdann der stärkere Geruch des Weibes den Neger zur Begattung anregt. Bei der Mehrzahl der Säugetiere wissen die Weibchen zur Zeit der Brunst alle vorzeitigen Begattungsversuche der durch Riechnervenerregung frühzeitig begattungslustigen Männchen entweder mit Gewalt abzuschlagen oder sich ihnen zu entziehen.

Nach erfolgter Befruchtung setzt bei der Mehrzahl der Tiere rasch die Entwicklung des Keimlings ein, beim Reh kommt es allerdings recht bald zu einem Entwicklungsstillstand, auf den einige Monate später eine Zeit rascher Weiterentwicklung folgt. Die Tragzeit des Menschen von etwa 273 Tagen muß bei Berücksichtigung der Körpergröße des Menschen als lang bezeichnet werden, zumal in Anbetracht der Unbehilflichkeit und Unfertigkeit des menschlichen Neugeborenen. Die lange Tragzeit vieler Huftiere dagegen findet in dem hohen Ausbildungszustand des Neugeborenen ihre Erklärung.

Aus der Maulbeerlarve bildet sich ein Zellhaufen durch raschere Teilung der kleineren Zellen, bei welchem im Innern liegende größere dotterhaltige Zellen umwachsen sind von einer einschichtigen Hülle kleinerer Zellen. Die Keimbahnzellen liegen im Innern des Zellhaufens. Auf dieser Stufe, die bei sämtlichen Tieren der Bläschenstufe mehr oder weniger deutlich vorangeht, ähnelt der Menschenkeim gewissen Tieren, die in der Mitte zwischen Einzellern und vielzelligen Tieren stehen und deshalb Übergangstiere oder Mesozoen genannt werden. Eine Höhlung mit flüssigem Inhalt braucht auf dieser Stufe beim Menschen nicht aufzutreten.

Sobald der Menschenkeim die Übergangstierstufe erreicht hat, beginnen Vorgänge, welche die Einnistung des Keimes in die Gebärmutterschleimhaut einleiten. Die Zellgrenzen der äußeren Schicht beginnen sich zu verwischen und die zusammengeflossene Zellmasse treibt selbstbewegliche Fortsätze nach Art der freilebenden Amöbentiere. Den Kernen in der zusammengeflossenen Zellmasse fehlt die Fähigkeit zur Fadenteilung. Der Keim besitzt die Fähigkeit, in die mütterliche Schleimhaut einzudringen, wobei rings um den eindringenden Keim eine Zerstörung und Auflösung der mütterlichen Gewebe sich zeigt, die an die Auflösung der Begleitzellen der ausgestoßenen Eizelle erinnert und wie diese auf einer Ausscheidung zellverdauender Säfte aus dem Keim in die Umgebung beruht. Auf ganz ähnliche Weise dringen bei Ruhr die großen Darmamöben in die Darmschleimhaut ein, unter Zerstörung und Auflösung der Gewebe. Der Menschenkeim ist mit allen Hilfsmitteln ausgerüstet, welche gewissen freilebenden Schmarotzern die Einnistung ermöglicht, und erzwingt sich auf diese Weise die Zufuhr von Nährstoffen von seiten der Mutter, wodurch seine Dotterarmut wettgemacht wird.



Am Ende der ersten Lebenswoche ähnelt die Höhe der Entwicklung des Menschenkeims noch immer der von allereinfachsten Lebewesen, nämlich der von schmarotzenden Mesozoen. Ohne Ausbildung irgendwelcher aus Zellen zusammengesetzter Organe hat eine Trennung stattgefunden zwischen Keimbahnzellen und Körperzellen. Die Körperzellen umgeben die innen liegenden Keimbahnzellen und haben die Aufgabe, für Ernährung, Atmung, Ausscheidung und Anheftung des Keimes zu sorgen. Die Zellgrenzen der Außenzellen verschwinden und es entsteht eine einheitliche äußere Plasmaschicht mit zahlreichen Kernen. Durch selbstbewegliche Wurzelfüße, welche in die mütterlichen Gewebe einzudringen vermögen, wird die zelltrümmerfressende und verdauende Oberfläche vergrößert und ein Festhaften des Keimes ermöglicht. Der Menschenkeim setzt sich fest in einer Form, die an die Anheftung schmarotzender Coelenteraten erinnert, bei denen es ebenfalls zu einem Zusammenfließen der ausläuferbildenden Zellen zu einer einheitlichen Protoplasmamasse kommt. Das anfängliche Fehlen eines Hohlraumes im sich festsetzenden Keimling, die Innenlagerung der Keimbahnzellen und das Zusammenfließen der Außenzellen sind Anpassungen an die schmarotzende Lebensweise, für welche geringer Raumbedarf wesentlich ist.

Auf dreierlei Weise ist für die Ernährung und Erhaltung des neuen Geschlechts bei den Lebewesen gesorgt. Auf der ersten Stufe werden die Eier oft noch vor der Befruchtung vom mütterlichen Organismus in die Umgebung ausgestoßen, ausgerüstet mit der Befähigung, sich sogleich selbständig ihre Nahrung zu erwerben.

Auf der zweiten Stufe bekommen die Eizellen einen Vorrat von Nährstoffen bei der Eiablage mitgeliefert, welcher ihnen erlaubt, auf selbständigen Nahrungserwerb zu verzichten, bis die erreichte Entwicklungshöhe für selbständigen Nahrungserwerb ausreicht.

Auf der dritten Stufe, die an die erste, nicht an die zweite, anknüpft, wird der Keimling befähigt, als selbständiger Schmarotzer seine Nahrung dem mütterlichen Leibe zu entnehmen. Diese dritte Stufe ist der zweiten wirtschaftlich deshalb bedeutend überlegen, weil nur der wachsende Keimling nach dem Ausmaße seiner Bedürfnisse mit Nahrung versorgt zu werden braucht, während auf der zweiten Stufe unabhängig, ob Befruchtung erfolgt oder nicht, ob der Keimling abstirbt oder nicht, die volle ausreichende Nährstoffmenge jedem Ei von der Mutter geliefert werden muß.

Die geringe Dottermenge des menschlichen Eis reicht gerade aus, um diesem den selbständigen Nahrungserwerb auf der Stufe des Einzellers und des Einzellerhaufens zu ersparen und die Entwicklungshöhe eines Übergangstieres zu erreichen, welches schmarotzend sich festsetzend sich selbsttätig ernähren kann.

Ein Weib, welches auf Fortpflanzung verzichtet, muß zwar die körperlichen Aufwendungen für die Monatsblutungen und die Ausbildung der Eierstockbläschen trotzdem leisten (ebenso wie der Mann auch ohne geschlechtlichen Verkehr durch Ausbildung von Samen belastet ist), aber diese Ausgaben verschwinden gegenüber den Ausgaben der Lebewesen mit dotterreichen Eiern. Beim neuseeländischen Schnepfenstrauß beträgt das Gewicht für ein Ei etwa ein Viertel des Körpergewichtes der Mutter, welche im Vierteljahr zwei solcher Eier zu legen hat, im Laufe des Jahrs fast das eigene Körpergewicht. Die Ausbildung eines weder der Atmung noch der Ernährung dienenden Dottersackes beim Menschenkeimling legt den Gedanken an eine Dottersackernährung der Frucht bei den Ahnenstufen des Menschen nahe. Der Übergang zu der Ausbildung schmarotzender Keimlinge erscheint als Übergang zu einer höheren Daseinsstufe, bei welcher die Aufwendungen für die Keimbahnzellen, also für die Fortpflanzung, in immer höherem Maße zurücktreten, gegenüber der Leistung der persönlichen Lebensarbeit, die von den körperbildenden ungeschlechtlich von der Keimbahn erzeugten Zellen und der von diesen gebauten Maschine geleistet wird.

Vom Standpunkt der Mutter ist die schmarotzende Lebensweise der Frucht wirtschaftlicher als eine gleichgroße Nährstoffbeigabe zum Ei, vom Standpunkt der Frucht sind beide Arten etwa gleichwertig. Bei den Lurchen wird die gleiche Entwicklungsstufe entweder durch Fruchtanheftung oder durch Dotterzugabe zum Ei erreicht. Die Entwicklungshöhe ist vor allem abhängig von der Länge der Fruchternährung, weniger von der Art und Weise der Nahrungszufuhr. Die Fruchtanheftung bietet der Frucht größeren Schutz gegenüber äußeren Gefahren und bei Warmblütlern eine größere Gleichmäßigkeit und Sicherheit der Wärmezufuhr. Das Lebendiggebären ist in dieser Hinsicht der Eiausbrütung überlegen, zumal die gleichmäßige Wärmezufuhr dem brütenden Vogel Bewegungslosigkeit auferlegt, während die Beweglichkeit der trächtigen Säugetierweibchen weit weniger behindert ist.

Die Dauer des Aufenthalts der Eier im mütterlichen Eileiter ist für einige Säugereier auf 5—10 Tage bestimmt worden. Da der menschliche Eileiterweg eine Länge von rund 9 Zentimetern besitzt, würde sich die Geschwindigkeit der Eibewegung in der ersten Lebenswoche auf rund 17 Millionstel Zentimeter in der Sekunde berechnen.

Mit dem Anlangen des Mencheneies in der Gebärmutter endet die Vorgeschichte der menschlichen Entwicklung, und das Leben der Keimbahnzellen tritt zunächst völlig zurück hinter dem Aufbau der Leibesmaschine, für die beim Menschen die Bewahrung und Weitergabe der Keimbahnzellen nur eine von zahlreichen Aufgaben darstellt.

Die Sexualzellen Ei und Spermatozoon spiegeln in gewisser Weise Geschlechtsunterschiede wider, die wir beim Menschen bei ihren



Trägern Mann und Frau als charakteristisch ansehen. Der Samenfaden ist beweglicher, plasmaärmer, ärmer an Reserve und Nährstoffen als die Eizelle, sein Bau betont die für Bewegung geschaffenen Maschinenteile, während die Eizelle ohne Eigenbeweglichkeit durch ihren Dotterreichtum und Plasmareichtum den chemischen Teil der Leibesmaschine betont zeigt. Wie seine Samenfäden, betont auch der Körper des Mannes im ganzen mehr die für Bewegung gebauten Teile seiner Leibesmaschine, während die Reservestofflager und die vegetativen Teile weniger betont erscheinen. Das Weib erscheint wie die Eizelle mehr vegetativ betont, reservestoffreicher, in sich vollkommener und den Gattungstypus vollständiger wiedergebend, entsprechend der vollen Zahl seiner Chromosomen, während der Mann entsprechend seiner unvollständigen Chromosomengarnitur mehr das Individuelle als das Gattungsmäßige in seiner Erscheinung ausdrückt. Wenn der Mann durchschnittlich an Masse die Frau übertrifft, so ist dies wahrscheinlich zurückzuführen auf eine gewisse Jugendlichkeit der Gattung, bei der die Männchen zunächst in der Körpergröße die Weibchen übertreffen. Altert die Art, so kommen die Weibchen den Männchen an Größe allmählich gleich und übertreffen sie schließlich an Masse. Bei der Mehrzahl der heute lebenden Tierarten übertreffen die Weibchen die Männchen an Leibesmasse. Bei den Europäern macht sich in den Kulturschichten eine Abnahme in der Größendifferenz der Geschlechter so deutlich bemerkbar, daß die neugeborenen Mädchen in den reichsten Familien den Knaben an Gewicht völlig gleichstehen und viele weibliche Individuen die männlichen an Größe in stets zunehmender Zahl übertreffen. Wir lebten vor dem Weltkrieg in dem Zeitalter der großen Königinnen und der kleinen Könige, wie ein scharfsinniger Beobachter in einer Zeitung treffend bemerkte. Es ist nicht unmöglich, daß bei der weißen Rasse in Zukunft die Frauen die Männer an Masse übertreffen werden.

(Aus der Dermatologischen Klinik der Universität Leipzig. [Direktor: Prof. Dr. Rille].)

Über verschiedene Ergebnisse der experimentellen Syphilisforschung.

Von
Privatdozent Dr. **Richard Frühwald,**
Oberarzt der Klinik.

Im Jahre 1904 hat Hallopeau[1]), nachdem durch Metschnikoff und Roux die Übertragbarkeit der Syphilis auf Affen festgestellt worden war, ein Programm für die experimentelle Syphilisforschung entworfen, das einige noch ungeklärte Fragen der Syphilispathologie klären sollte. Seine Fragen sind überraschend schnell beantwortet worden; denn schon im Jahre darauf wurde in der Spirochaeta pallida der Syphiliserreger entdeckt, so daß es jetzt möglich war, neben der experimentellen Methode auch die mikroskopische zur Erforschung der Syphilispathologie heranzuziehen. Dazu kam, daß es gelang, die Empfänglichkeit der niederen Affen und dann der Kaninchen für Syphilis festzustellen, so daß infolge der ungeheueren Erleichterung der Beschaffung von Versuchstieren die experimentelle Syphilis auf eine viel breitere Basis gestellt werden konnte.

Ich will nun hier versuchen, in Kürze zusammenzufassen, welche Antworten die Fragen Hallopeaus gefunden haben, und darüber hinaus noch über einige bemerkenswerte Ergebnisse der experimentellen Syphilisforschung berichten.

Die erste Frage lautete: In welchem Stadium der Krankheit ist das Blut infektiös?

Diese Frage kann heute wohl als restlos geklärt angesehen werden; denn im Gegensatz zu vielen Autoren, besonders auch Hallopeau, hat es sich gezeigt, daß das Blut sehr häufig mit Erfolg übertragen werden kann und in allen Stadien infektiös sein kann. Es lagen ja schon aus früherer Zeit positive Inokulationen am Menschen (Pfälzer Anonymus-Bettinger) vor; es gelang dann auch wiederholt im Präparate Spirochäten nachzuweisen. Die ersten positiven Tierversuche stammen von Hoffmann; ausgedehntere Untersuchungen waren erst möglich,

[1]) Hallopeau, Programme d'experimentations syphilitiques. Journ. mal. cut. et syph. 1904, S. 888—892.



als Kaninchen zum Versuche herangezogen wurden (Uhlenhuth und Mulzer, Auman, Ich, Arzt und Kerl u. a. m.). Die Ergebnisse dieser Versuche zeigen, daß das Blut viel häufiger infektiös ist, als man früher angenommen hatte. Schon im seronegativen Primärstadium, also bis längstens zur 6. Woche nach der Infektion, kreisen die Spirochäten im Blute; sie sind des ferneren im seropositiven Primärstadium und zur Zeit des Ausbruches des ersten Exanthems zu finden. Aber nicht nur bei frischen, auch bei älteren unbehandelten Erstlingsexanthemen, von einem Alter bis etwa 4 Monaten, lassen sich Spirochäten im Blut nachweisen. Daraus ergibt sich, daß die Durchseuchung des Organismus mit Syphilis, das Konstitutionellwerden, nicht auf einmal, in einem einzigen Schube, erfolgt, sondern daß, solange keine Behandlung erfolgt, dauernd Spirochäten in die Blutbahn ausgeschwemmt werden.

Damit ist aber das Vorkommen von Spirochäten im Blute nicht erschöpft. Auch bei typischen Rezidiven, bestehen sie nun in Exanthemen oder nur in Papeln, ist das Blut infektiös. Es ist dies ein für die Pathogenese der Rezidive äußerst wichtiger Befund, da er zeigt, daß diese nicht nur aus in loco zurückgebliebenem Virus entstehen, sondern daß es auch zu Neueinbrüchen in die Blutbahn kommen kann. Aber nicht nur das Blut Sekundärsyphilitischer führt Spirochäten, auch im tertiären Stadium sind sie nachzuweisen. Dendrinos und Beusis haben im Blute Tertiärsyphilitischer Spirochäten nachgewiesen, doch machen sie über ihren Befund keine näheren Angaben. Uhlenhuth und Mulzer verimpften das Blut eines Patienten mit Zungengumma 5 Jahre nach der Infektion mit Erfolg auf ein Kaninchen. Es ergibt sich also, daß in allen Stadien der floriden Syphilis Spirochäten im Blute sich finden können, natürlich in verschiedener Häufigkeit. Aber auch bei den Erkrankungen, die man bisher als Metasyphilis bezeichnete, bei Tabes und Paralyse, ist es Graves sowie Levaditi (nur Paralyse) gelungen, Spirochäten im Blute nachzuweisen. Ein weiterer Beweis dafür, daß es sich bei diesen Erkrankungen um echte Syphilis handelt.

Von ganz besonderer Bedeutung ist es aber, daß nicht nur Kranke, die irgendwelche mit Syphilis zusammenhängende Symptome aufweisen, Spirochäten im Blute haben können, sondern daß auch im latenten Stadium, wo also klinisch nichts von Syphilis nachzuweisen ist, das Blut infektiös sein kann. Uhlenhuth und Mulzer sowie Liebermann konnten in je einem Falle das Blut einer latent syphilitischen Frau, die kurz vorher ein erbsyphilitisches Kind geboren hatte, mit Erfolg übertragen. Dann gelang es Uhlenhuth und Mulzer in einem, mir in zwei Fällen im Blute von Patienten, die außer positivem Wassermann keine Erscheinungen von Syphilis hatten, Spirochäten durch den Tierversuch nachzuweisen. Schließlich fand ich auch noch Spiro-



chäten im Blute einer Latentsyphilitischen mit negativem Wassermann. Also auch im latenten Stadium kann zu verschiedenen Zeiten, im 1. bis 4. Krankheitsjahre das Blut infektiös sein. Man kann also mit Recht sagen, daß zu jeder beliebigen Zeit der Syphilis unter Umständen, die uns allerdings nicht näher bekannt sind, Spirochäten im Blute kreisen können. Die Durchseuchung des Organismus erfolgt also nicht so, daß einmal, kurz nach der Infektion, das Virus durch die Blutbahn in alle Teile des Körpers gelangt; es erfolgen vielmehr zu verschiedenen Zeiten im Laufe der Krankheit neue Virusschübe aus irgendwelchen Depots.

Man könnte meinen, daß unter diesen Umständen viel häufiger Berufsinfektionen durch das Blut erfolgen müßten; daß dem nicht so ist, hängt damit zusammen, daß eine gewisse Quantität Blut zur Haftung der Infektion erforderlich ist, im Tierversuche 1 ccm.

An diese Hauptfrage knüpft Hallopeau folgende Unterfragen:

A. Ist die Immunität gegen eine neue Infektion, die sofort nach dem Erscheinen des Primäraffektes auftritt, durch Produktion immunisierender Substanzen oder durch unmittelbares Eindringen des Virus in den Kreislauf bedingt?

In dieser Form erscheint mir die Fragestellung nicht ganz richtig, denn die beiden Alternativen sind nicht so strikte Gegensätze, wie es danach scheinen könnte, da die Immunität in beiden Fällen durch die Produktion von Immunkörpern bedingt wird. Man könnte richtiger fragen, ob die Immunkörper vom Primäraffekt oder von dem in die Blutbahn gelangten Virus erzeugt werden. Da wir oben gesehen haben, daß das Virus schon frühzeitig in die Zirkulation gelangt, kann es keinem Zweifel unterliegen, daß die Immunsubstanzen nicht bloß von dem im Primäraffekt enthaltenen Virus produziert werden.

Dabei darf natürlich nicht außer acht gelassen werden, daß man nach allen Befunden von einer Immunität bei Syphilis nicht sprechen kann, sondern nur von einer relativen Unempfänglichkeit. Die Befunde von Finger und Landsteiner, daß nämlich Reinokulationen im Sekundärstadium seltener angehen wie im primären, sprechen dafür, daß die allmählich zunehmende Unempfindlichkeit des Individuums auf die allmählich stärker werdende Überschwemmung des Organismus mit Spirochäten zurückzuführen ist.

B. Zu welchem Zeitpunkt erfolgt das Eindringen des Virus in den Organismus?

Wir haben oben gesehen, daß bereits im seronegativen Primärstadium, also längstens in der 5.—6. Woche nach der Infektion, Spirochäten im Blute zu finden sind. Wahrscheinlich gelangen sie noch früher in die Zirkulation, doch ist dies nicht mit Sicherheit nachzuweisen,



da wir selten Kranke in so früher Zeit zur Behandlung bekommen; dazu kommt, daß das Alter der Krankheit meist nur schätzungsweise bestimmt werden kann, da die Angaben der Kranken über den Infektionstermin fast durchweg ungenau sind.

C. Geht das Eindringen des Virus in den Organismus dem Auftreten der Sekundärerscheinungen nur um wenige Tage voraus?

Das Virus findet sich in der 5.—6. Woche im Blute, die Sekundärerscheinungen treten in der 8.—10. Woche auf. Dadurch wird die auch von Hallopeau hier erörterte Annahme gestützt, daß das Virus eine ihm eigene Inkubationszeit habe, und zwar 3 Wochen. Etwa 3 Wochen nach der Infektion tritt der Primäraffekt auf und etwa 3 Wochen nach der Überschüttung des Körpers mit dem Virus erfolgt die Eruption des ersten Exanthems.

D. Zu welchem Zeitpunkte der syphilitischen Infektion hört die Infektiosität des Blutes auf?

Wir haben gesehen, daß das Blut in jedem Stadium der Krankheit infektiös sein kann; natürlich werden mit zunehmender Krankheitsdauer immer seltener Spirochäten im Blute gefunden.

E. Tritt sie wieder beim Erscheinen von Rezidivexanthemen oder von Tertiärformen auf?

Die Antwort ergibt sich aus dem vorher Gesagten.

II. Ist das Sperma im Stadium der Generalisation inokulabel?

Finger und Landsteiner ist es zweimal gelungen, Sperma mit Erfolg auf Affen zu übertragen. Das Sperma stammte in einem Falle von einem Patienten mit frischer sekundärer Syphilis, im anderen von einem Manne mit drei Jahre alter Syphilis mit beiderseitiger Orchitis syphilitica. Im ersteren Falle waren Spermatozoen vorhanden, im zweiten nicht. Uhlenhuth und Mulzer ist es ebenfalls zweimal gelungen, Sperma mit Erfolg zu verimpfen. Dieses stammte einmal von einem Kranken mit einer $^1/_2$ Jahr alten Syphilis mit Rezidivexanthem, Alopecia specifica, Impetigo capitis, einer Papel an der Tonsille und einer am Penis. Spermatozoen waren vorhanden, Spirochäten mikroskopisch nicht. Das andere Mal handelt es sich um einen Mann mit Papeln am Anus und im Munde. Der endoskopische Befund war normal, Spirochäten waren nicht vorhanden, aber Spermatozoen. Es ist also das Sperma dreimal bei floridter Syphilis, einmal bei einer älteren Erkrankung infektiös gefunden worden; im letzteren Falle lag eine Erkrankung der Hoden vor. Es liegen auch einige klinische Befunde vor, die für die Infektiosität des Sperma sprechen.

III. Ist die Infektiosität an die Spermatozoen gebunden oder an die Flüssigkeit?



Diese Frage kann mit Bestimmtheit nicht beantwortet werden: Der mikroskopische Nachweis von Spirochäten im Sperma ist nie gelungen, so daß man über ihre Lage in den Spermatozoen nichts weiß. Die drei floriden Fälle wiesen alle Spermatozoen auf, so daß sie einen Schluß in dieser Hinsicht nicht gestatten. Im zweiten Falle von Finger und Landsteiner erfolgte allerdings Infektion durch ein spermatozoenfreies Sperma; da aber eine syphilitische Erkrankung der Hoden voranging, ist der Fall auch nicht beweiskräftig. Denn angenommen, die Infektiosität wäre an die Spermatozoen gebunden, so wäre es immerhin möglich, daß in diesem Falle die Spirochäten aus den spezifischen Entzündungsprodukten des Hodens in das Sperma gelangt sind.

IV. Ist das Sperma von Syphilitikern mit spezifischer Hodenerkrankung infektiös?

Beantwortung ergibt sich aus II.

Zusammenfassend möchte ich zu II—IV sagen, daß diese Fälle zwar beweisen, daß das Ejaculat infektiös sein kann, daß sie aber absolut nichts für die paterne Infektion beweisen. Denn es ist absolut nicht gesagt, daß die Infektiosität an das Sekret der Hoden selbst gebunden ist; die Spirochäten können dem Ejaculat irgendwo im Samenwege beigemengt worden sein. Uhlenhuth und Mulzer haben zwar alle Vorsichtsmaßregeln gebraucht, aber von der Beschaffenheit der Prostata, der Samenblasen, des Ductus deferens kann man sich doch nicht überzeugen. Und wenn auch, was das Wahrscheinlichere ist, die Spirochäten aus dem Hoden stammen, so ist damit noch lange nicht die paterne Infektion erwiesen; wahrscheinlicher ist immer noch eine Infektion durch das Sperma an der Portio, Vagina usw.

V. Sind die tertiären Produkte infektiös?

Diese Frage ist sehr rasch beantwortet worden. Es ist zahlreichen Autoren gelungen, sowohl gummöse Substanzen mit Erfolg auf Tiere zu übertragen, wie auch in Gummen Spirochäten nachzuweisen. Übereinstimmend ist beobachtet worden, daß die Spirochäten sich nur im frischen peripheren Infiltrate, nicht aber im Sekret zerfallender Gummen finden.

VI. Gelingt es, aus dem Organismus Syphilitischer eine dem Tuberkulin ähnliche Substanz zu isolieren (Syphilitoxin)?

Die Wassermannsche Reaktion hat uns das Vorhandensein von Reaktionsprodukten auf das syphilitische Virus im Körper Syphilitischer kennen gelehrt. Diese wurden als spezifisch angesehen; allein die weitere theoretische Erforschung der Wassermannschen Reaktion hat gezeigt, daß die Reaktionskörper nicht spezifischer Natur sind, das es sich wahrscheinlich um Veränderungen chemisch-physikalischer Natur im Serum Syphilitischer handelt. Verschiedene Versuche mit Syphilis-



vaccine, die aus spirochätenhaltigem Material hergestellt wurden (Luetin, Pallidin), haben keine größere Bedeutung gewonnen.

Hallopeau will dann auch noch das Blut durch syphilitische Männchen geschwängerter Affenweibchen auf das Vorhandensein eines Immunkörpers untersucht wissen, damit es unter Umständen als Vaccine dienen kann. Solche Versuche sind meines Wissens nicht gemacht, sind auch völlig zwecklos, da heute die Lehre von der Immunität der gesunden Mutter eines syphilitischen Kindes unter der Wucht der Tatsachen verlassen ist.

Schließlich schlägt Hallopeau vor, zum Zwecke der Herstellung einer Vaccine das Blut von Affen im infektiösen Stadium zu zentrifugieren. Die zahlreichen von Neisser angestellten Versuche haben ergeben, daß es auf keine Weise gelingt, vom Affen eine Syphilisvaccine zu gewinnen.

Zum Schlusse möchte ich noch über einige Ergebnisse der experimentellen Syphilisforschung berichten, die für die Syphilispathologie von großer Bedeutung sind. Das ist vor allem die Infektiosität des Liquor cerebrospinalis. Die Veränderungen des Liquor bei Frühsyphilis haben erst im letzten Dezennium größere Aufmerksamkeit auf sich gezogen; es lag nahe, daß man auch seine Infektionsfähigkeit näher prüfte, zumal schon Spirochätenfunde und positive Tierversuche (Hoffmann) vorlagen. In einer zusammenfassenden Arbeit konnten Zaloziecki und ich feststellen, daß schon bei Beginn des Sekundärstadiums, etwa in der 8.—10. Krankheitswoche, Spirochäten im Liquor zu finden sind, ohne daß klinische Nervenstörungen vorliegen; im älteren Sekundärstadium werden diese Befunde häufiger. Die als infektiös befundenen Liquores brauchen aber nicht immer die für Syphilis charakteristischen Veränderungen aufzuweisen; auch ganz normale Liquores können Spirochäten enthalten. Es ergibt sich also daraus die interessante Tatsache, daß die Spirochäten schon frühzeitig im Zentralnervensystem sich befinden, bevor klinisch oder durch die Liquoruntersuchung eine pathologische Veränderung festzustellen ist. In Fällen, wo schon klinisch nervöse Symptome vorliegen, sind Spirochätenfunde natürlich häufiger; so wurden sie bei frühsyphilitischer Meningitis, Neurorezidiv, Apoplexie und Hemiplegie, Syphilis spinalis, Tabes und Paralyse gefunden. Späterhin konnten noch Uhlenhuth und Mulzer zweimal den Liquor frühsekundärer Patienten, Hoffmann von einem Neurorezidiv mit Erfolg verimpfen.

Sehr wichtig sind ferner erfolgreiche Übertragungen von Milch syphilitischer Schwangerer oder Wöchnerinnen. Das erste Resultat erzielten Uhlenhuth und Mulzer; im ganzen verfügen sie über drei positive Fälle. Zweimal handelte es sich um Frauen, die ohne klinische Syphiliserscheinungen waren, positiven Wassermann aufwiesen und



kurz vorher ein erbsyphilitisches Kind geboren hatten. Der dritte Fall betraf eine im 9. Monate Gravide mit Exanthem und Papeln im Munde: die Krankheitsdauer betrug 7 Monate. Arzt und Kerl verimpften mit Erfolg die Milch einer im 8. Monate Graviden, die 5 Jahre vorher syphilitisch infiziert worden war und außer positivem Wassermann keine Erscheinungen aufwies. Trinchese konnte mit der Milch einer symptomlosen Frau, die im 8. Monate ein maceriertes Kind geboren hatte, positives Impfresultat erzielen. Es ergibt sich also, daß auch die Milch syphilitischer Frauen unter Umständen infektiös sein kann.

Überblicken wir die besprochenen Ergebnisse, so ersieht man, daß das von Hallopeau aufgestellte Programm zum größten Teile erfüllt ist. Die experimentelle Syphilisforschung hat eine stattliche Reihe von Tatsachen zusammengetragen, die zahlreiche, bis dahin noch ungeklärte Fragen der Syphilispathologie aufgeklärt und wenigstens ein gutes Stück vorwärts gebracht haben. Dies alles ist das Ergebnis von kaum zwei Jahrzehnten; die Syphilisforschung hat also in diesem Jahrhundert einen gewaltigen Schritt vorwärts getan.

(Aus dem Staatlichen Hygienischen Institut zu Hamburg. Direktor: Prof. Dr. Dunbar).

Über die Ausflockungsreaktionen von Sachs-Georgi und Meinicke (D. M.) zur Serodiagnostik der Syphilis.

Von

Prof. Dr. **W. Gaehtgens,**
Vorsteher der serologischen Abteilung.

Zahlreiche Untersuchungsmethoden sind im Laufe der letzten Jahre als Ersatz bzw. Ergänzung der Wassermannschen Reaktion empfohlen worden. Von ihnen beanspruchen die einzeitigen kolloidalen Globulinflockungsreaktionen von Sachs-Georgi (Med. Klinik 1918, S. 805 und Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 242) und Meinicke (Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 49 und 1919, Nr. 33) besonderes Interesse. Beide zeichnen sich durch die verblüffende Einfachheit der Ausführung aus, die gegenüber der komplizierten Technik der Wassermannuntersuchung als erheblicher Fortschritt bezeichnet werden muß und demgemäß zu zahlreichen Nachprüfungen Anregung gegeben hat. Bereits vor Jahresfrist habe ich (Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 33) über die Ergebnisse berichtet, die ich bei der Untersuchung von 700 Blut- und Liquorproben nach Sachs-Georgi erhalten hatte. Die damaligen günstigen Erfahrungen veranlaßten mich, das Verfahren auch weiterhin neben der Wassermann-Reaktion bei allen Blutuntersuchungen beizubehalten. Außer der Sachs-Georgi-Reaktion habe ich neuerdings auch die von Meinicke ausgearbeitete sog. dritte Modifikation, deren Einzeitigkeit besonders zugunsten ihrer Einführung in einen größeren Untersuchungsbetrieb sprach, zur Anwendung gebracht. Die bei diesen Untersuchungen gewonnenen Resultate miteinander zu vergleichen und auch zur Wassermann-Reaktion in Beziehung zu setzen, ist der Zweck der vorliegenden Ausführungen.

I.

Über die hinlänglich bekannte Reaktion nach Sachs-Georgi kann ich mich kurz fassen, da diese Untersuchungen meine früheren Beobachtungen im wesentlichen bestätigen.

Die Versuchsanordnung schloß sich ganz an die Vorschriften der sog. Brutschrankmethode an: 1 ccm des inaktivierten, auf 1 : 10 verdünnten Patienten-



serums wurde mit 0,5 ccm auf 1 : 6 verdünnten Extraktes gemischt, mit den Kontrollen für 24 Stunden in den Brutschrank gestellt und das Resultat am folgenden Tage sowie nach 48 Stunden abgelesen. Als Extrakt diente ein im Institut hergestellter, mit 1 Prom. Cholesterin versetzter, alkoholischer Auszug aus normalem Rinderherzen. In meinen früheren Untersuchungen hatte ich bereits diesen Extrakt eingehend mit Sachs-Georgischen Originalextrakten, die mir Herr Prof. Sachs in liebenswürdiger Weise zur Verfügung gestellt hatte, vergleichen und seine Brauchbarkeit feststellen können. Von der Verwendung mehrerer verschiedenartiger Extrakte, die ich in Übereinstimmung mit anderen Autoren früher selbst empfohlen hatte, mußte ich aus äußeren Gründen Abstand nehmen. Die Untersuchung nach Wassermann erfolgte in Anlehnung an die Originalvorschrift, mit mindestens 2 verschiedenen alkoholischen Extrakten, nämlich einem Auszug aus normalem Rinderherz und einem cholesterinierten Auszug aus syphilitischem Menschenherz. Der Komplementbedarf wurde jedesmal austitriert. Im ganzen wurden 1102 Proben (1093 Sera, 9 Liquorproben) gleichzeitig nach Sachs-Georgi und Wassermann mit folgendem Ergebnis untersucht.

Tabelle I.

		Wassermann					Summe
		0	±	+	++	+++	
Sachs-Georgi	0	778	20	20	8	7	833
	±	3	7	3	1	2	16
	+	6	10	2	15	12	45
	++	6	3	4	21	41	75
	+++	3	—	2	5	123	133
	Summe	796	40	31	50	185	**1102**

Zeichenerklärung: 0 = negativ = keine Ausflockung bzw. Komplementbindung.
± = zweifelhaft = sehr schwache Ausflockung bzw. Komplementbindung.
+ = schwach positiv = schwache Ausflockung bzw. Komplementbildung.
++ = positiv = starke Ausflockung bzw. Komplementbindung.
+++ = stark positiv = sehr starke Ausflockung bzw. komplette Komplementbindung.

Wie aus Tabelle I zu entnehmen ist, ließ sich bei 931 Proben = 84,5% eine vollkommene Übereinstimmung in qualitativer und quantitativer Hinsicht zwischen der Sachs-Georgi- und Wassermann-Reaktion feststellen. Läßt man die feineren quantitativen Unterschiede außer Betracht, so erhöht sich die Summe der übereinstimmend negativen und einwandfrei positiven (+ — +++) Ergebnisse auf 1010 = 91,6%, bzw. auf 1029 = 93,4%, wenn auch die mit ± bezeichneten zweifelhaften Resultate mitberücksichtigt werden. Das sind Zahlen, die vollkommen meine früheren Beobachtungen (91,7% bzw. 93,7%) bestätigen und in Übereinstimmung mit den Erfahrungen zahlreicher anderer Autoren für die praktische Brauchbarkeit der Sachs-Georgischen Reaktion sprechen.

Den 1029 übereinstimmenden Ergebnissen sind im ganzen 73 Fälle = 6,6% gegenüberzustellen, in denen die Resultate der Untersuchung nach Wassermann und Sachs-Georgi auseinandergehen. Bei dieser Berechnung sind nur diejenigen Befunde berücksichtigt, bei denen dem positiven bzw. zweifelhaften Ausfall der einen Reaktion ein absolutes Versagen des anderen Verfahrens gegenübersteht und umgekehrt. Werden auch die „zweifelhaften“ Ergebnisse als unsicher und nicht streng beweisend den negativen Ausschlägen zugezählt, so resultiert eine Gesamtdifferenz beider Methoden in 92 Fällen = 8,4%. Bei 18 Patienten fiel die Untersuchung nach Wassermann negativ aus, während gleichzeitig die Sachs-Georgi-Reaktion positiv bzw. zweifelhaft war. Umgekehrt hatte diese in 55 Fällen ein negatives Resultat bei gleichzeitig positivem bzw. zweifelhaftem Wassermann. Bei beiden Gruppen ließ sich ein Überwiegen bestimmter Luesformen oder ein Einfluß der spezifischen Behandlung nicht mit Sicherheit feststellen. Das steht in einem gewissen Widerspruch zu der von anderen Autoren gemachten Erfahrung, die auch ich früher bestätigen konnte, daß bei behandelten Luesfällen die Sachs-Georgi-Reaktion öfter noch positiv ausfällt, wenn die Untersuchung nach Wassermann schon ein negatives Resultat zeitigt. Möglicherweise mag der aus äußeren Gründen erfolgte Verzicht auf die gleichzeitige Verwendung mehrerer verschiedenartiger Extrakte nicht ohne Einfluß auf meine jetzigen Ergebnisse gewesen sein. Zu denken wäre natürlich auch daran, daß die Differenz durch die Eigenart des Untersuchungsmateriales bedingt sein könnte. Jedenfalls liegt es mir fern, die vorliegenden Beobachtungen in Gegensatz zu den Erfahrungen anderer Autoren und meiner eigenen früheren Mitteilung stellen zu wollen, zumal es mir nicht immer möglich war, genaue Angaben über die Krankheitsform und die Art der Behandlung zu erhalten.

Die im vorigen Abschnitt mitgeteilten Zahlen lassen schon erkennen, daß die Empfindlichkeit beider Methoden trotz der weitgehenden Übereinstimmung ihrer Ergebnisse gewisse Verschiedenheiten aufweist. Das kommt nicht nur in den Gesamtresultaten, sondern besonders auch bei Berücksichtigung der quantitativen Verhältnisse zum Ausdruck. Am auffälligsten tritt dieses Verhalten in den Zahlen hervor, welche die negativen und stark positiven Resultate wiedergeben. 185 stark positiven Wassermannbefunden stehen nur 133 nach Sachs-Georgi stark positiv reagierende Proben gegenüber, während andererseits bei 796 Seris die Untersuchung nach Wassermann, dagegen bei 833 die Prüfung nach Sachs-Georgi negativ ausfiel. Für diese nicht unbeträchtlichen Unterschiede lediglich die Verwendung eines einzigen Extraktes verantwortlich zu machen, erscheint mir nicht angängig, angesichts der weitgehenden Übereinstimmung meiner früheren und jetzigen Ergebnisse. Vielleicht ist dieses Verhalten teilweise auf den Einfluß der Brutschrank-



methode zurückzuführen, die, worauf schon Sachs und Georgi (Münch. med. Wochenschr. 1920, S. 66) und auch Stilling (Med. Klinik 1920, S. 41) hingewiesen haben, die Empfindlichkeit des Verfahrens etwas herabzusetzen scheint. Sowohl in qualitativer als auch in quantitativer Hinsicht stellt sich somit die Wassermann-Reaktion als die empfindlichere Methode dar. Diese auch von anderen Autoren (Weichardt u. Schrader, Schroeder, Hinzelmann u. a.) festgestellte Überlegenheit muß in der Forderung zum Ausdruck kommen, das Verfahren von Sachs u. Georgi nicht als Ersatz, sondern nur als leistungsfähige Ergänzung neben der Untersuchung nach Wassermann in Anwendung zu bringen.

II.

Etwa gleichzeitig mit Sachs und Georgi hat Meinicke ein auf ähnlichen Grundsätzen beruhendes Verfahren ausgearbeitet, das er unter dem Namen der Lipoidbindungsreaktion in die Serodiagnostik der Syphilis eingeführt hat. Meinicke (Berl. klin. Wochenschr. 1917, S. 613) hatte anfänglich seine Methode in zwei verschiedenen Formen zweizeitig ausgebaut. In der als „Kochsalzmethode" beschriebenen Versuchsanordnung sollten sich die Globuline des Luesserums mit den Extraktlipoiden verbinden und mit ihnen zusammen ausfallen. Hingegen sollte diese Verbindung in der „Wassermethode" in Lösung bleiben. Eine Reihe von Nachprüfungen (s. Blumenthal, Med. Klin. 1919, S. 772) bestätigte im wesentlichen die Angaben Meinickes und stellte die praktische Brauchbarkeit der Reaktion außer Zweifel. Immerhin bedeutete die Zweizeitigkeit, besonders gegenüber der einfacheren Technik der einzeitigen Sachs-Georgi-Reaktion, einen Nachteil, der ihrer weiteren Verbreitung und Anwendung im Wege stand. Diesem Übelstand hat nun Meinicke in der Weise abgeholfen, daß er seine Lipoidbindungsreaktion in Form der sog. „dritten Modifikation" (D. M.) einzeitig gestaltet hat (Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 49 und 1919, Nr. 33). Das Prinzip der „dritten Modifikation" beruht darauf, die positiven syphilitischen Sera bei einem relativ hohen Kochsalzgehalt der Versuchsflüssigkeit zur Ausfällung zu bringen. Die Frage, ob den Vorgängen der „Lipoidbindungsreaktion" eine Bindung von Extraktlipoiden und Serumglobulinen oder eine Störung des Kochsalzgleichgewichtes der Serumglobuline im Sinne einer Kochsalzentziehung durch die Extraktkolloide zugrunde liegt, läßt Meinicke auf Grund neuerer Untersuchungen (Zeitschr. f. Immunitätsforsch. 29, 396. 1920) unentschieden.

Von entscheidender Bedeutung für die Ausführung der dritten Modifikation ist die Verwendung eines brauchbaren Organextraktes. Meinicke empfiehlt dafür Pferdeherzen, die er trocknet, zu einem

feinen Pulver zerreibt und dann durch Behandlung mit Äther von störenden, fettigen Beimengungen befreit. Das in dieser Weise vorbereitete Herzpulver wird hierauf mit Alkohol extrahiert und liefert einen Auszug, dessen für die Untersuchung geeignete Konzentration durch besondere Versuche ermittelt werden muß. Ich hatte mir nach diesen Angaben selbst einen alkoholischen Pferdeherzextrakt hergestellt, dessen Brauchbarkeit ich in vergleichenden Untersuchungen mit einem mir in liebenswürdiger Weise von Herrn Dr. Meinicke zur Verfügung gestellten Originalextrakt feststellen konnte. Von 230 Serumproben reagierten 213 mit dem Original- und dem Institutsextrakt völlig übereinstimmend. In 14 positiven Fällen war die Ausflockung mit dem Institutsextrakt quantitativ etwas stärker erfolgt als mit dem Originalextrakt, während sich das umgekehrte Verhalten nur einmal feststellen ließ. Endlich ergab in 2 nach Sachs-Georgi und Wassermann positiven Fällen der Institutsextrakt schwache, der Originalextrakt dagegen keine Fällung. Das Ergebnis dieser Kontrolluntersuchungen kann also dahin zusammengefaßt werden, daß der von mir hergestellte Pferdeherzauszug sich dem Meinickeschen Originalextrakt als mindestens ebenbürtig, mithin für die praktische Verwendung als geeignet erwiesen hat.

Als zweiten Kontrollextrakt habe ich anfangs einen von der Firma Leitz in Berlin nach den Angaben Lessers (Med. Klin. 1919, S. 822) hergestellten alkoholischen Menschenherzextrakt benutzt. Die bei der Untersuchung von 113 Serumproben mit diesem Auszug gesammelten Erfahrungen führten indes zu einer weniger günstigen Beurteilung als beim Meinickeschen Originalextrakt. Einmal ließen, entsprechend Lessers Beobachtung, 6 Sera in der Flockungskontrolle die Flockung vermissen, so daß die oft wünschenswerte Ergänzung der einzeitigen Modifikation nicht möglich war. Vor allem aber zeigte es sich, daß der Lessersche Extrakt einerseits in positiven Fällen eine geringere Empfindlichkeit als der Meinickesche und der im Institut hergestellte Auszug aufwies, andererseits in sicher negativen Fällen recht häufig zweifelhafte Resultate ergab. Diese Erfahrungen veranlaßten mich, von der weiteren Verwendung des Extraktes Abstand zu nehmen.

Die Ausführung der Untersuchungen gestaltete sich im Anschluß an die Vorschrift Meinickes folgendermaßen: Die für die Versuche erforderliche Menge des gebrauchsfertigen Extraktes wurde mit der halben Menge destillierten Wassers vermengt und dieses Gemisch nach einstündigem Stehen durch schnelles Hinzufügen der siebenfachen Quantität 2 proz. Kochsalzlösung weiterverdünnt. Zu 0,8 ccm Extraktverdünnung wurden hierauf 0,2 ccm des jeweils zu untersuchenden, 15 Min. bei 55—56° C inaktivierten Serums hinzugefügt und die Röhrchen 20—24 Stunden im Brutschrank gehalten. Die positiven Proben zeigten alsdann im Gegensatz zu den negativen eine mehr oder weniger stark ausgesprochene Ausflockung. Auf diese Weise wurden im ganzen 1018 Proben, darunter 9 Lumbalpunktate, mit folgendem Ergebnis untersucht.

Tabelle II.

		Wassermann					Summe
		θ	±	+	++	+++	
Meinicke (3. Mod.)	θ	723	20	15	8	8	774
	±	3	4	3	3	—	13
	+	3	6	6	14	9	38
	++	1	5	4	10	24	44
	+++	1	1	2	12	133	149
	Summe	731	36	30	47	174	**1018**

Eine vollkommene Übereinstimmung in qualitativer und quantitativer Hinsicht ließ sich, wie aus Tabelle II hervorgeht, bei 876 Proben = 86% feststellen. Werden die einwandfrei positiven (+ — +++) Fälle ohne Berücksichtigung der quantitativen Unterschiede als übereinstimmend positiv gerechnet, so erhöht sich diese Zahl auf 941 = 92,4%; werden auch die zweifelhaften Befunde (±) als bedingt positive Ergebnisse in Betracht gezogen, wie es oben bei der Sachs-Georgi-Reaktion geschah, so ergibt sich eine Übereinstimmung in 959 Fällen = 94,2%. Diese Beobachtung bestätigt demnach die Angaben von Meinicke, der Differenzen nur in 5—10% der Fälle hat feststellen können. Auch Huebschmann (Münch. med. Wochenschr. 1920, S. 251), der, soweit ich der mir zugänglichen Literatur entnehmen konnte, bisher als einziger seine Erfahrungen mit der dritten Modifikation veröffentlicht hat, gelangt zu ähnlichen Ergebnissen.

In 59 Fällen = 5,8% ließ sich andererseits ein vollständiges Auseinandergehen der Untersuchungsresultate nach Wassermann und Meinicke feststellen. Diese Zahl erhöht sich auf 77 = 7,6%, wenn auch die „zweifelhaften", also nicht streng beweisenden Befunde den negativen Ergebnissen zugezählt werden. Bei 51 Patienten fiel die dritte Modifikation negativ aus, während die Untersuchung nach Wassermann noch ein positives bzw. zweifelhaftes Resultat zeitigte. Umgekehrt reagierten nur 8 Fälle mit negativem Wassermann nach Meinicke positiv bzw. zweifelhaft. In beiden Gruppen ließ sich ein Überwiegen bestimmter Luesformen oder ein Einfluß der spezifischen Behandlung nicht feststellen. Doch mögen hierfür die schon oben erörterten Faktoren, ebenso wie bei der Sachs-Georgi-Reaktion, verantwortlich zu machen sein.

Trotzdem die Ergebnisse der Untersuchung nach Wassermann und nach Meinicke eine weitgehende Übereinstimmung zeigen, geht aus den eben mitgeteilten Zahlen doch auch hervor, daß die Empfindlichkeit der Wassermannreaktion diejenige der Lipoidbindungsreaktion übertrifft. Das kommt am auffälligsten in den

Zahlen zum Ausdruck, welche die negativen und stark positiven Befunde wiedergeben. Hier lassen die 731 negativen und 174 stark positiven Wassermannresultate gegenüber 774 negativen und 149 stark positiven Ergebnissen nach Meinicke die zweifellose Überlegenheit der Wassermannreaktion erkennen. Ähnlich wie bei dem Verfahren von Sachs und Georgi muß diese Erkenntnis auch hier zu dem Schluß führen, daß die dritte Modifikation die Wassermannreaktion nicht ersetzen, sondern nur wirkungsvoll ergänzen soll und darf.

III.

Die in den beiden vorigen Abschnitten wiedergegebenen Zahlen ermöglichen schließlich noch den direkten Vergleich der Sachs-Georgi-Reaktion mit der dritten Modifikation, da beide Verfahren bei dem größten Teil der untersuchten Proben gleichzeitig in Anwendung gebracht werden konnten. Bei der Erörterung der Frage, welche von beiden Methoden die leistungsfähigere ist, bin ich mir dessen bewußt, daß ich mir ein endgültiges Urteil darüber versagen muß, da mein Beobachtungsmaterial nicht groß genug ist und die festgestellten Unterschiede nicht so tiefgreifender Art sind, um prinzipielle Bedeutung beanspruchen zu können. Immerhin lassen sich gewisse Differenzen doch zweifellos erkennen.

Die in den vorigen Abschnitten aufgestellten Berechnungen über die Übereinstimmung von Wassermann- und Ausflockungs-Reaktion zeigen in dieser Hinsicht eine leichte Überlegenheit der dritten Modifikation (92,4% bzw. 94,2%) über die Methode von Sachs-Georgi (91,6% bzw. 93,4%). Deutlicher treten diese an sich geringfügigen Unterschiede in Erscheinung, wenn die in Tabelle I und II niedergelegten Ergebnisse einzeln miteinander verglichen werden. Es zeigt sich alsdann, daß von 174 stark positiven Wassermannbefunden 133 auch nach Meinicke stark positiv bewertet werden konnten, während von 185 stark positiven Wassermannresultaten nur 123 auch die Diagnose stark positiv nach Sachs-Georgi erhielten. Es betrug also die Differenz bei Sachs-Georgi 62 Fälle, bei Meinicke dagegen nur 41. Vergleicht man ferner die negativen Ergebnisse, so läßt sich feststellen, daß von 731 wassermannnegativen Proben 723 negativ und nur 8 positiv bzw. zweifelhaft nach Meinicke reagierten. Andererseits hatte von 796 wassermannnegativen Proben die Untersuchung nach Sachs-Georgi bei 778 ein übereinstimmend negatives, bei 18 dagegen ein positives bzw. zweifelhaftes Ergebnis. Das sind Unterschiede, die nicht so geringfügiger Art sind, um nur als zufällig angesprochen werden zu können. Vielmehr deuten sie auf eine leichte Überlegenheit der dritten Modifikation hin, soweit die Übereinstimmung mit der Wassermannreaktion in Frage kommt. Dieser Nachteil der Sachs-Georgi-



schen Methode wird aber dadurch nahezu wiederausgeglichen, daß die Zahl der positiven Befunde mittlerer Stärke (+ und ++) hier größer ist als bei der dritten Modifikation und infolgedessen die durchschnittliche Leistungsfähigkeit des Verfahrens nicht wesentlich hinter derjenigen der Lipoidbindungsreaktion zurückbleibt. Als direkter Vorzug der Sachs-Georgischen Reaktion ist außerdem der Umstand anzusprechen, daß sie in einer nicht unbeträchtlich größeren Anzahl von wassermannnegativen Fällen noch ein positives Resultat zu zeitigen vermag.

Eine Ergänzung des eben Gesagten bringt die Tabelle III, welche die Einzelergebnisse der Untersuchungen nach Sachs-Georgi und Meinicke in Beziehung zueinander bringt.

Tabelle III.

		Sachs-Georgi					Summe
		θ	±	+	++	+++	
Meinicke (3. Mod.)	θ	751	5	7	5	5	773
	±	2	4	3	3	—	12
	+	6	3	16	13	2	40
	++	4	1	12	17	8	42
	+++	4	—	3	33	108	148
	Summe	767	13	41	71	123	**1015**

Wie aus Tabelle III hervorgeht, reagierten von 1015 gleichzeitig nach Sachs-Georgi und Meinicke untersuchten Proben in quantitativer und qualitativer Hinsicht völlig übereinstimmend 896 = 88%. Werden die quantitativen Unterschiede außer acht gelassen, so erhöht sich die Zahl der übereinstimmend negativen und positiven Fälle (+ — +++) auf 967 = 95%, bzw. auf 977 = 96%, wenn auch die zweifelhaften Ergebnisse (±) mitberücksichtigt werden. Angesichts dieser weitgehenden Übereinstimmung läßt sich von einer ausgesprochenen Überlegenheit der einen Reaktion über die andere nicht reden. Erst bei Würdigung der Einzelergebnisse treten gewisse Unterschiede deutlicher hervor. Die Tatsache, daß 148 stark positiven Befunden nach Meinicke nur 123 stark positive nach Sachs-Georgi gegenüberstehen, spricht entschieden zugunsten einer etwas größeren Empfindlichkeit der dritten Modifikation in quantitativer Hinsicht. Der Unterschied zwischen schwacher und starker Ausflockung ist hier ausgeprägter, als bei der Sachs-Georgireaktion, bei welcher der Übergang von starken zu schwachen Ausfällungen allmählicher erfolgt. Reaktionen mittleren Grades (++) werden bei dem Verfahren nach Sachs-Georgi öfter ange-

troffen als bei der dritten Modifikation, die ihrerseits wieder durch das häufigere Vorkommen von maximaler Flockenbildung ausgezeichnet ist. Andererseits kommt die oben erwähnte höhere qualitative Empfindlichkeit der Sachs-Georgi-Reaktion in der allerdings nur wenig niedrigeren Anzahl von negativen Ergebnissen zum Ausdruck. Immerhin sind diese Differenzen so geringfügiger Art, daß von einer ausgesprochenen Überlegenheit des einen oder des anderen Verfahrens nicht die Rede sein kann. Für die Praxis könnte demnach die Anwendung einer Methode als genügend erachtet werden, wenn nicht, was am meisten zu empfehlen, zur gegenseitigen Ergänzung die gleichzeitige Ausführung beider Untersuchungen möglich ist.

Gewisse Vorzüge und Nachteile ergeben sich für beide Reaktionen auch bei Erörterung der Extraktfrage, die für das Endresultat von entscheidender Bedeutung ist. In beiden Fällen ist die richtige Bereitung und Einstellung des Organauszuges von allergrößter Wichtigkeit. Während sich mir bei der Verdünnung des Pferdeherzextraktes für die dritte Modifikation niemals Schwierigkeiten ergeben haben, konnte ich bei dem Sachs-Georgischen Extrakt in Bestätigung meiner früheren Angaben wieder feststellen, daß zu schnelles Verdünnen von ebenso schädlicher Wirkung wie zu langsames sein kann. In dem einen Falle ist der Verlust, in dem anderen eine zu hohe Steigerung der Empfindlichkeit die unerwünschte Folge falscher Manipulationen. Am zweckmäßigsten hat es sich mir erwiesen, beim Verdünnen so vorzugehen, daß die erforderliche Gesamtmenge von physiologischer Kochsalzlösung in Einzelportionen von je 1 ccm zum Extrakt zugesetzt und durch 3—4 malige, in horizontaler Richtung erfolgende Bewegungen mit diesem gemischt wird. Als Nachteil des Meinickeschen Extraktes muß demgegenüber bezeichnet werden, daß er nicht wie der Sachs-Georgische gleich nach dem Verdünnen gebrauchsfertig ist, sondern nach dem Wasserzusatz noch eine Stunde stehen muß, bevor er weiter verdünnt werden kann.

Daß im übrigen der Meinicke-Extrakt sich zur Liquoruntersuchung ebenso gut wie der Sachs-Georgi-Extrakt eignet, konnte ich an der allerdings nur kleinen Zahl von 9 Lumbalpunktaten feststellen. Von diesen reagierten übereinstimmend nach Wassermann, Sachs-Georgi und Meinicke 4 positiv und 5 negativ.

Zur Frage der Spezifität beider Fällungsreaktionen Stellung zu nehmen, ist mir bei der Art meines Untersuchungsmaterials nur in beschränktem Maße möglich. Soweit ich Gelegenheit hatte, meine Ergebnisse mit den klinischen Erscheinungen in Beziehung zu bringen, konnte ich feststellen, daß positive Reaktionen sowohl nach Sachs-Georgi als auch nach Meinicke nur bei sicheren, teils behandelten, teils unbehandelten Luesfällen und bei sicher Luesverdächtigen auf-



getreten waren. Bei über 50 gesunden Personen, 23 Gonorrhoikern, 7 Tuberkulosekranken, ferner bei einer Anzahl von Erkrankungen an Ulcus molle, Rhachitis usw. fiel die Untersuchung sowohl nach Sachs-Georgi als auch Meinicke in Übereinstimmung mit der Wassermannreaktion immer negativ aus.

Für die Ergebnisse der Ausflockungsreaktionen ist schließlich auch die Versuchsdauer von Bedeutung. Sowohl die dritte Modifikation von Meinicke als auch die Brutschrankmethode von Sachs-Georgi sieht die Ablesung der Resultate vor, nachdem die Proben 18—24 Stunden bei 37° C gestanden haben. Darüber hinaus habe ich, zumal bei zweifelhaften und schwachpositiven Ergebnissen, nochmals einen 24stündigen Brutschrankaufenthalt angeschlossen und dadurch gar nicht selten die wünschenswerte Verstärkung der Ausflockung erhalten. Unspezifische Fällungen, die nach 24 Stunden auftraten, nach 48 Stunden aber wieder verschwunden sind, habe ich nur bei Anwendung des Originalverfahrens von Sachs und Georgi (2 Stunden Brutschrank-, 18 Stunden Zimmertemperatur) früher wiederholt festgestellt. Bei der „Brutschrankmethode" habe ich hingegen diese Erscheinung, die inzwischen durch Stilling (Med. Klinik 1920, S. 41), Frommherz, Pöhlmann und Baumgärtel (s. Baumgärtel, Münch. med. Wochenschr. 1920, S. 421) bestätigt worden ist, in dem Grade nicht wieder beobachten können. Wenn also auch die Brutschrankmethode eine etwas geringere Empfindlichkeit der Reaktion zur Folge haben mag, so bedingt sie andererseits doch wieder den unzweifelhaften Vorteil, daß derartige unspezifische Ausflockungen vermieden bzw. auf ein Minimum reduziert werden. Auch bei der dritten Modifikation habe ich diese reversible Körnchenbildung nicht festgestellt.

Eine wesentliche Verkürzung der Versuchsdauer läßt sich durch Anwendung des von mir (Münch. med. Wochenschr. 1906, S. 1351) ursprünglich für die Bakterienagglutination empfohlenen Zentrifugierverfahrens erreichen. Dafür ist es nicht notwendig, die Extrakt-Serumgemische zuerst 3—4 Stunden lang der Brutschranktemperatur auszusetzen, wie es K. Meyer (Med. Klinik 1919, S. 262) empfohlen hat. Es genügt vielmehr, wie ich schon in meiner ersten Arbeit mitgeteilt habe, die Röhrchen gleich nach der Mischung ca. 20 Minuten lang kräftig auszuschleudern, um das Ergebnis zu erhalten. Ebenso wie bei der Sachs-Georgischen Methode gelingt es auch bei der dritten Modifikation von Meinicke, den Ablauf der Reaktion in dieser Weise zu beschleunigen. Nach halbstündigem Ausschleudern zeigen sich auch hier die negativen Proben gänzlich unverändert. In stark positiven Seris ist dagegen am Boden des Gläschens (mit runder Kuppe) ein unregelmäßig gestaltetes, zartes Sediment wahrnehmbar, das sich nach mehrmaligem leichtem Schütteln in kleine, aber deutlich erkennbare

Flocken auflöst. In schwach positiven und zweifelhaften Fällen ist der Bodensatz schwächer ausgebildet und beschränkt sich mitunter nur auf zarte, strich- und punktförmige Niederschläge. Nach dem Schütteln lassen sich aber auch hier die Flöckchen einwandfrei erkennen.

Im Anschluß an diese Versuche sei noch kurz über einige gemeinsam mit Herrn Dr. J. Freund-Budapest ausgeführte Untersuchungen berichtet, die sich mit der Frage beschäftigten, in welcher Weise physikalische Einflüsse anderer Art auf den Ablauf der Ausflockungsreaktionen einwirkten. Zu diesem Zwecke wurden die Extraktserumgemenge teils gleich nach der Mischung, teils auch erst nach 3stündigem Aufenthalt im Brutschrank in den Schüttelapparat gebracht und hier $^1/_2$ Stunde lang kräftig geschüttelt. Es zeigte sich, daß die gleich nach dem Ansetzen mit Meinickeextrakt geschüttelten Proben durch die Bewegung im wesentlichen unverändert geblieben waren; nur einmal ließ sich in einem auch nach Wassermann und Sachs-Georgi stark positiven Serum eine deutliche Ausflockung feststellen. Von den zuerst 3 Stunden lang bebrüteten Proben zeigte ein Teil schon nach dieser Zeit eine recht starke Fällung, die durch das Schütteln weiter verstärkt wurde. Nur in einem Falle war erst unter dem Einfluß des Schüttelns eine schwach positive Reaktion aufgetreten, die durch das positive Resultat der Untersuchung nach Wassermann und Sachs-Georgi bestätigt wurde. Das Schütteln hatte also bei der dritten Modifikation die Ausflockung zwar begünstigt und verstärkt, den Ablauf der Reaktion aber nicht ausgesprochen abkürzen können.

Wesentlich anders gestaltete sich das Bild bei der Sachs-Georgi-Reaktion. Hier war in ungefähr der Hälfte der Fälle nach dem Schütteln eine mehr oder weniger starke Flockenbildung aufgetreten. Wurden nun die geschüttelten Gläschen in den Brutschrank gestellt und, wie üblich, das Ergebnis am folgenden Tage festgestellt, so zeigte es sich, daß nicht in allen Proben die Körnchen erhalten geblieben waren. Vielmehr war in einem Teil der Fälle die Ausflockung restlos zurückgegangen, und zwar gerade bei denjenigen Sera, die auch nach Wassermann negativ reagierten. Dagegen ließ sich bei den nach 24 Stunden positiven Proben auch ein positiver Ausfall der Wassermannreaktion ausnahmslos feststellen. Einige wenige Sera schließlich, die nach dem Schütteln negativ reagiert hatten, zeigten nach 24 Stunden einen positiven Ausschlag in Übereinstimmung mit der Untersuchung nach Wassermann. Das Schütteln hatte also teils eine Beschleunigung der Sachs-Georgi-Reaktion, teils aber auch eine unspezifische Ausflockung zur Folge gehabt. Wenn auch demnach eine Abkürzung der Versuchsdauer auf diesem Wege für die Praxis der Ausflockungsreaktion nicht in Frage kommen kann, so ist es andererseits



theoretisch nicht ohne Interesse, daß derartige unspezifische, in der Wärme reversible Flockenbildungen ebenso wie durch Temperaturerniedrigung (Neukirch, zit. nach Stilling) auch durch die Bewegung im Schüttelapparat ausgelöst werden können.

Zusammenfassung.

Die Ausflockungsreaktion von Sachs-Georgi (Brutschrankmethode) und die dritte Modifikation der Lipoidbindungsreaktion von Meinicke zeichnen sich durch große Einfachheit der Ausführung und eine weitgehende Spezifität für Syphilis aus. Beide Methoden sind etwas weniger empfindlich als die Wassermannreaktion; sie können diese demnach nicht ersetzen, sollten aber als wertvolle Ergänzung und Verschärfung neben ihr regelmäßig zur Anwendung kommen. Werden beide Ausflockungsreaktionen miteinander verglichen, so ergibt sich eine weitgehende Übereinstimmung ihrer Ergebnisse (95%); von einer wesentlichen Überlegenheit des einen oder anderen Verfahrens kann nicht gesprochen werden. Bei Berücksichtigung der quantitativen Verhältnisse läßt sich indes eine etwas größere Empfindlichkeit der Meinickereaktion, die durch das häufigere Vorkommen von maximaler Flockenbildung ausgezeichnet ist, feststellen. Andererseits weist die Sachs-Georgi-Reaktion eine etwas höhere Leistungsfähigkeit in qualitativer Hinsicht auf und liefert häufiger als die dritte Modifikation ein positives Resultat bei Fällen, die nach Wassermann negativ reagieren. Gegenüber der vorgeschriebenen 24stündigen Beobachtungszeit hat die 48stündige den Vorteil, daß schwach positive und zweifelhafte Ergebnisse meist deutlich verstärkt werden. Eine wesentliche Abkürzung der Versuchsdauer läßt sich bei beiden Reaktionen durch halbstündiges Zentrifugieren erzielen. Halbstündiges Schütteln begünstigt und verstärkt zwar die Ausflockung bei der dritten Modifikation, vermag aber im allgemeinen nicht, den Ablauf der Reaktion abzukürzen. Bei der Sachs-Georgi-Reaktion hat das Schütteln in vielen Fällen eine Beschleunigung zur Folge, in anderen Fällen aber eine unspezifische, in der Wärme reversible Ausflockung, wie sie auch durch Temperaturerniedrigung (Neukirch) ausgelöst werden kann.



Zwei Fälle von Pityriasis rubra pilaris.

Von

Dr. med. **Gaertner.**

(Aus dem städtischen Krankenhause Dresden-Friedrichstadt, dermatologische Abteilung [Dirig. Arzt: Prof Dr. med. Werther].)

Nachdem die französischen Autoren Devergie, Richaud und Besnier die Sonderstellung der Pityriasis rubra pilaris gegenüber ähnlichen Dermatosen und ihre Identität mit bestimmten Formen des Lichen ruber acuminatus (sekundäre follikuläre Hyperkeratose bei perifollikulärer Knötchenbildung) gelehrt hatten, wurde durch Untersuchungen der Neisserschen Schule auf die strenge klinische und besonders histologische Sonderstellung der Pityriasis rubra pilaris gegenüber dem Lichen ruber acuminatus hingewiesen (Galewski, Verhandlungen der dermatologischen Gesellschaft 1891. Neisser, dieses Archiv 1916, 1. Heft; Lichen ruber acuminatus oder Pityriasis rubra pilaris?). Wegen der statistischen Bereicherung, der bisher verneinten Frage der Heredität und der Frage des Zusammenhanges mit Tuberkulose (Milian) möchte ich 2 Fälle von Pityriasis rubra pilaris zur Kenntnis bringen, deren Bearbeitung mir Herr Prof. Dr. Werther in entgegenkommendster Weise überlassen hat.

1. **Fall.** Die Beobachtung des Falles erstreckt sich auf einen Zeitraum von etwa 10 Jahren. Der Krankheitsprozeß ist in dieser Zeit sehr allmählich, aber unaufhaltsam, jeglicher Behandlung trotzend, fortgeschritten und hat, peripherisch fortschreitend, schließlich fast den ganzen Körper überzogen. In der Familie des Pat. ließ sich keine entsprechende Krankheit nachweisen.

Im Jahre 1902, im Anfang der Behandlung, ergab sich folgender Hautbefund:

Die Streckseiten der Ober- und Unterarme, die Streck- und Beugeseiten der Ober- und Unterschenkel sind übersät mit kleinen Knötchen, die sich als Hervorwölbungen der Follikel darstellen und die Follikelmündung verdecken. Sie sind besonders dicht gestellt an den Streckseiten der Ellbogen- und Kniegelenke, während sie ober- und unterhalb der Gelenke weiter auseinanderstehen. Kleine Knötchengruppen finden sich auch auf den Streckseiten der ersten Fingerphalangen; vereinzelte Efflorescenzen sieht man über beiden Schulterblättern und auf den seitlichen Partien des Abdomens. Die Knötchen sind weiß bis gelbbräunlich, derb, kegelförmig, von etwa Hirsekorngröße und lassen sich aus dem Follikel herauslösen. Die dann sichtbare Follikelmündung ist erweitert, feucht, zeigt aber keinen capillären Blutaustritt. Die unmittelbare Umgebung der Knötchen ist zum Teil völlig normal, zum Teil sieht man einen kleinen rötlichen Hof um die befallenen



Follikel. Das obere Drittel der Oberarme, der Nacken und eine kleine Stelle am rechten Oberschenkel weisen diffuse, zackig begrenzte Herde auf, die mit festhaftenden dichten, weißen Schuppen bedeckt sind. Die Haut ist dort leicht gerötet, verdickt, tief gefurcht und macht besonders im Nacken den Eindruck chagrinlederartiger Lichenifikation.

Das Gesicht ist herdförmig nur in der Umgebung der Augenbrauen, der Nasenlöcher und am Kinn befallen, wo sich eine zackig begrenzte Erythrodermie offenbart, die mit silbergrauen Schuppen bedeckt ist. Hier keine Knötchen nachweisbar. Am Nasenflügelrande bilden die Schuppen in regelmäßiger Anordnung parallele Linien und fallen durch ihre zierliche Zeichnung auf.

Der ganze behaarte Kopf ist von einer dicken Schicht festhaftender weißer Schuppen überzogen. Das Haarwachstum scheint mit Ausnahme einiger kleinster haarloser Stellen nicht beeinflußt.

Die Handteller und Fußsohlen zeigen eine ziemlich gleichmäßige hyperkeratotische Verdickung mit lamellöser Schuppung und tiefer, grober Hautfelderung ohne Knötchenbildung.

An den Fuß- und Fingernägeln besteht eine deutliche subunguale Hyperkeratose.

7 Jahre später kam P. wiederum auf die Abteilung und es zeigte sich, daß der Prozeß mit Ausnahme einer handtellergroßen Stelle am Vorderhals und an der linken Gesäßbacke die ganze Hautoberfläche ergriffen hatte.

Die Herde der isolierten Knötchen waren nicht wesentlich verändert. Hinzugekommen war nur ein mit typischen Hornkegeln besetzter schmaler Hautstreifen, der auf beiden Fußrücken an genau korrespondierenden Stellen von der Fußwurzel bis zum Dorsum der ersten Großzehenphalangen sich erstreckte; dagegen hatte die Erythrodermie, die Schuppung und die Lichenifikation der Haut von den alten Herden aus große Ausdehnung gewonnen. Der Herd im Nacken hatte sich bis auf die vordere Halsseite ausgedehnt, wo am Rande noch einige Knötchen als primäre Efflorescenzen zu sehen waren. An Rücken, Brust und Bauch zeigte die Haut sich diffus gerötet, grob gefältelt und von feinen Schuppenmassen regellos bedeckt. Die Knötchen an den Dorsalseiten der ersten Fingerphalangen hatten an Breite zugenommen und waren deutlicher geworden. Eine weitere Aussaat der Knötchen hatte hier nicht stattgefunden. Die Ausbreitung schien vielmehr durch das Wachsen der Hände bedingt worden zu sein.

Vom Gesicht waren jetzt die ganze Stirn, ein Teil der Wangen und gewisse Partien um das Kinn herum erfaßt.

Drei Jahre später, im Jahre 1913, waren die primären Efflorescenzen nur noch an den Dorsalseiten der ersten Fingerphalangen, an den Streckseiten der Vorderarme und an den Unterschenkeln deutlich sichtbar. Die übrige Körperhaut zeigte sich diffus gerötet, tief gefältelt, mit kleieförmigen Schuppen bedeckt. Das Gesicht war in der oben angegebenen Weise jetzt gänzlich befallen. In der Umgebung der Augen, an Wangen und Stirn erschien die Haut verdünnt, gänzlich unelastisch und reichlich gefältelt. Das Gesicht war jetzt infolge der mangelnden Hautelastizität ausgesprochen maskenhaft.

Der allmähliche Beginn und chronische Verlauf der Krankheit, der unverändert gute sonstige Gesundheitszustand, die geringen Beschwerden (leichtes Spannungsgefühl), das refraktäre Verhalten gegenüber jeglicher Therapie, insbesondere gegen langdauernde Arsenkuren, vervollkommnen das Krankheitsbild.

2. Fall. P. H., 29 Jahre alt, wurde im dritten Lebensjahr von einer Hautkrankheit befallen, die mit einer kleinen schuppenden Flechte am rechten Ell-



bogen begonnen haben soll. Sie breitete sich allmählich über den Körper aus, ging teilweise zurück, um jedoch immer wieder mit neuen Herden aufzutreten. Während der ganzen Krankheitszeit fast ununterbrochene Behandlung mit Arsen. Schwefelbädern, Salben, Höhensonne, Röntgen und zahlreichen Kurpfuschermitteln; abgesehen von einem leichten Spannungsgefühl im Gesicht hat Pat. keinerlei Beschwerden. Sein Vater soll nach bestimmten Angaben von Mutter und Sohn an genau derselben Krankheit gelitten haben, und zwar vom 5. Lebensjahre bis zu seinem Tode im 81. Jahre.

Die Untersuchung des Kranken ergibt bei völlig normalem Organbefund einen Hautstatus, der in charakteristischer Weise die drei Hauptmerkmale der Pityriasis rubra pilaris aufweist: An den Streckseiten der Arme und der ersten Fingerphalangen, im Gesicht und im Bereich der Oberschenkel zeigen sich Knötchen, die bald vereinzelt, bald in kleineren Gruppen, bald in größeren Herden das Hautniveau überragen. Die Knötchen sind etwa hirsekorngroß, kegelförmig, von derber Konsistenz; ihre Farbe ist blaß, gelblichweiß. Sie sitzen in den Follikelmündungen, aus denen sie sich mit einiger Mühe entfernen lassen. Dabei kommt ein konischer Zapfen zum Vorschein, der in der Tiefe des Follikels gesessen hat. Die Entfernung des Kegels hinterläßt keinerlei Blutung. Die Umgebung der Knötchen ist teils unverändert, teils leicht hyperämisch. Sie imponiert dann als ein blaßroter, perifollikulärer Hof. Zwischen diesen solitären und gruppenweis angeordneten Knötchen zeigen sich zusammenhängende Krankheitsherde, die sich von der gesunden Haut mit scharfen Rändern abgrenzen. In ihnen ist die Haut leicht gerötet, etwas infiltriert und gröber gefältelt als normal. Die Rötung wird zum Teil verdeckt von Schuppenmassen, die teils lamellös zusammenhängen, teils kleienförmig hier und da wie hingestreut erscheinen. Bei der Applikation von Salben werden die Schuppen durchsichtig und man sieht die darunter liegende, diffus gerötete Haut. Gleiche Herde zeigen sich an der Brust und spärlich am Rücken.

Ein besonderes Bild zeigt das Gesicht. Hier lassen sich keine „Primärefflorescenzen" nachweisen. Es besteht vielmehr eine diffuse Erythrodermie, die Haut ist trocken, gespannt und verleiht dem Gesicht etwas Maskenhaftes. Die auch hier vorhandene Schuppung bietet um Nase und Mund herum ein sehr charakteristisches Bild: radiär angeordnet ziehen zahlreiche feinste Linien dahin, deren Aussehen an die Zeichnung einer Vogelfeder erinnert.

Hand- und Fußsohlen zeigen eine diffuse, gleichmäßige starke Hyperkeratose mit auffallender Vertiefung der normalen Hautfurchen. Finger- und Fußnägel sind durch den hyperkeratotischen Prozeß emporgedrängt.

Die histologische Untersuchung eines excidierten Hautlappens mit mehreren frischen Knötchen ergab folgendes:

Die Hornschicht zeigt eine reine Hyperkeratose ohne Zellkernreste. Die Hornkegel, die mehr oder weniger tief in den Follikeln lagern, setzen sich auf der Hautoberfläche nach beiden Seiten als Hornbänder fort. Das Stratum granulosum ist unverändert. Das Rete Malpighii ist insgesamt leicht verbreitert, die Epithelzapfen gehen tiefer als sonst. In den untersten Schichten desselben sind vereinzelt Leukocyten und einige vakuolisierte Zellen sichtbar, keine Teilungsfiguren. In der Cutis treten im Stratum subpapillare die Gefäße durch einen Mantel kleinzelliger Infiltration hervor, der sich bis in die Gegend der Schweißdrüsen verfolgen läßt. Auch die Papillen sind von Wanderzellen und Lymphocyten mäßig durchsetzt. Auffallend ist die verhältnismäßig große Zahl von Pigmentzellen, die sich bis in die Blutgefäßscheiden des Stratum subpapillare verfolgen lassen.



Bei den mehrfachen Probeexcisionen an Arm und Oberschenkel zeigte sich regelmäßig folgende Erscheinung: an der Stelle des Traumas setzte nach Abheilung eine besonders dichte, teils diffuse, teils follikuläre Hyperkeratose ein, die deutlich von der umgebenden krankhaften Haut abstach und die Schnittnarbe markierte. Es tritt also auch bei dieser Dermatose eine durch Reize bedingte lokale Exacerbation auf, wie sie bei Psoriasis, Lichen ruber u. a. an der Stelle von Traumen (Schnittwunden, Kratz- und Scheuereffekten) stattfindet.

Im weiteren Verlauf der Behandlung zeigten sich ferner plötzliche Nachschübe von Erythodermien, die scheinbar durch Arsen oder durch die Applikation einer Salicylsalbe provoziert worden waren. Insgesamt wurde Pat. etwa $2^1/_2$ Monate hier behandelt. Die Behandlung bestand in Arseninjektionen, Röntgenbestrahlungen, Bädern, Salben und Cignolinpinselungen. Am wirksamsten gegen die Spannung und Schuppung der Haut erwies sich das Cignolin (0,2 proz.), die Haut wurde zeitweise elastischer und wesentlich glatter, anhaltende Besserung trat jedoch auch hierbei nicht ein.

Für die Miliansche Hypothese, nach der die Pityriasis rubra pilaris mit der Tuberkulose im Zusammenhang stehen soll und als ein perifollikuläres Tuberkulid, ähnlich dem Lichen scrofulosorum, aufzufassen sei, fand ich keine Anhaltspunkte: An den inneren Organen ließ sich klinisch keine Tuberkulose nachweisen, subcutane Alttuberkulininjektionen zu je 1,5 und 10 mg zeitigten weder Temperatursteigerungen noch irgendwelche Herdreaktion auf der Haut.

Eine Besonderheit des Falles ist die hier wohl als sicher anzunehmende Vererbung der Krankheit. P., der über die Art und den Verlauf seiner Krankheit sehr genau Bescheid weiß und seine Mutter geben übereinstimmend an, daß der Vater seit seiner frühesten Jugend denselben Hautausschlag (Knötchen, Schuppung, Schwielen an den Händen, starke Furchung der Haut) gehabt habe, daß derselbe trotz vielfacher Behandlung auch mit Arsen bis zu seinem Tode mit 81 Jahren bestanden habe, ohne das Allgemeinbefinden des Vaters gestört zu haben. Diese Angaben lassen mit Gewißheit annehmen, daß es sich gleichfalls um eine Pityriasis rubra pilaris handelte. Es käme also hiermit zum ersten Male eine Vererbung dieser Dermatose zur Beobachtung, eine Erscheinung, die von Besnier ausdrücklich bestritten worden ist. Weiteres Forschen nach derartigen Hautleiden in der Familie haben nichts ergeben.

In seiner Arbeit über die Entstehung der sog. kongenitalen Mißbildungen der Haut (dieses Archiv **127**, 1. Heft) hat Meirowsky auf das Keimplasma als bestimmenden Faktor für eine Anzahl von Dermatosen, die er Genodermatosen nennt, hingewiesen. Zu den universellen Hautaffektionen dieser Art zählt er u. a. auch die Ichthyosis vulgaris und congenita.



Die Auffassung der Pityriasis rubra pilaris als eine follikuläre Keratosis und eine Art besonders lokalisierte Ichthyosis liegt nahe. Die begleitende Erythrodermie ist auch bei der Ichthyosis congenita zu finden. (Ich erinnere an die ichthyosiforme kongenitale Erythrodermie Brocqs.) Die Verwandtschaft mit einer exquisit kongenitalen Krankheit, das Auftreten der Pityriasis rubra pilaris in frühester Jugend, besonders die in unserem Falle festgestellte Erblichkeit rechtfertigen die Annahme, daß die Pityriasis rubra pilaris zu den kongenitalen Verhornungsanomalien gehört, auf einer keimplasmatischen Veränderung beruht und einzureihen wäre in die Gruppe der „universellen Genodermatosen" Meirowskys.



Beiträge zur Ätiologie des Lichen ruber.

Familiärer Lichen ruber, Lichen ruber unter Ehegatten, Lichen ruber und Reizung.

Von

Prof. Dr. E. **Galewsky** (Dresden).

Die Ätiologie des Lichen ruber ist trotz aller Arbeiten, die in den letzten Jahrzehnten erschienen sind, immer noch eine ungeklärte, so daß ich glaube, daß auch meine wenigen Fälle, die zwar auch nicht die Frage der Entstehung des Lichen ruber lösen, doch als kleiner Beitrag zu dieser Frage gelten können und auf viele Kollegen anregend wirken werden. So haben mich selbst die Arbeiten von Jadassohn[1]) und von Veiel[2]), die in den Jahren 1900 und 1908 erschienen sind, veranlaßt, jeden Lichen ruber-Fall eingehend auf das Vorkommen in der Familie auszufragen, und als Folge dieser Anregungen können die Fälle dienen, die ich heute kurz erwähnen will.

Während früher im allgemeinen die nervöse Natur des Lichen ruber als allgemeingiltig hingestellt wurde und nur gelegentlich einmal die Mitteilung auftauchte, daß in einzelnen Fällen auch in Familien sich Lichen ruber fände, hat die Ansicht Kaposis[3]), daß der Lichen ruber weder hereditär noch übertragbar ist, Jadassohn veranlaßt, gelegentlich einer Arbeit in dieser Zeitschrift im Jahre 1900 dieser Frage näherzutreten. Jadassohn hat in seiner Praxis zwei Fälle gesehen, in denen diese Regel nicht zuzutreffen schien, und er erwähnt in seiner Mitteilung neben 7 Fällen von Lichen ruber unter Blutsverwandten und 3 unter Ehegatten, die er aus der Literatur zusammenstellte, ein Schwesternpaar, die beide an L. r. erkrankt waren, und einen Herrn, dessen 2 Brüder ebenfalls an L. r. erkrankt waren. Jadassohn kommt auf Grund der Besprechung in Übereinstimmung mit Hallopeau zu der Annahme, daß der Lichen ruber eine Infektionskrankheit sei, die bedingt wäre durch einen spezifischen Infektionserreger. Die Disposition zu diesem Erreger wäre im allgemeinen nicht häufig, wäre aber in einzelnen Familien bei mehreren Personen vorhanden.

[1]) Festschr. f. Kaposi. Diese Zeitschr. 1900.

[2]) Diese Zeitschr. **93**, 3. Heft. 1908.

[3]) Siehe Lehrbuch d. Hautkrankheiten. 1893.



In Ehen käme Übertragung besonders selten vor, weil die Disposition sich nur auf Grund eines naturgemäß sehr seltenen Zufalles bei beiden Ehegatten findet (ähnlich wie bei Psoriasis), sie würde aber wahrscheinlich durch die Intimität des Zusammenlebens begünstigt. Gleichzeitig hat Morel Lavallée im Jahre 1900[1]) in einer Sitzung der Soc. de Derm. et de Syph. an der Hand eines Falles von Lichen ruber planus unter Ehegatten die Frage der Übertragbarkeit des L. r. aufgeworfen, die nach seiner Mitteilung in Frankreich bis zu Brocq nicht erörtert worden sei.

Nach Jadassohn hat dann Bettmann[2]) im Jahre 1905 ebenfalls 2 Fälle von Familien-Lichen-ruber erwähnt, den einen bei 2 Brüdern, den anderen bei einem Geschwisterpaar. Er zählt ebenfalls alle Fälle zusammen und berichtet im ganzen über 16 Beobachtungen an Blutsverwandten und 3 an Ehegatten, die er in der Literatur gefunden hat. Ebenso hat Riecke in Mraceks Handbuch der Hautkrankheiten dieser Frage eine eingehende Besprechung gewidmet. Nach Bettmann hat dann noch Schütz[3]) die familiäre Disposition erwähnt: einmal bei Mutter und Sohn, das zweitemal bei 2 Schwestern und das drittemal bei Onkel und Nichte. Fast gleichzeitig mit Schütz hat Veiel[4]) einen Fall von familiärem Lichen ruber bei Vater und 2 Kindern festgestellt und als Schluß die These aufgestellt:

> „Es gibt ohne Zweifel Familien, in denen eine gewisse hereditäre Disposition für Lichen ruber planus zu konstatieren ist, das Wort ‚Disposition' hierbei im weitesten Sinne gefaßt."

In der Royal Society of Medicin vom 25. Juli 1915 hat Samuel ebenfalls zwei Schwestern, die an Lichen ruber erkrankt waren, erwähnt, von denen die eine 17, die andere 42 Jahre alt war. Im Jahre 1916 hat noch einmal Nobl[5]) einen Fall von familiärem Lichen ruber besprochen, bei welchem es sich um Vater und 2 Kinder handelte.

Ich selbst habe in diesen 10 Jahren folgende Fälle gesehen, die eines besonderen Interesses wert sind.

1. Im Jahre 1907 suchte mich eine Pat. auf mit ausgebreitetem Lichen ruber. Derselbe heilte nach Arsen prompt ab. Ein Jahr später kam der Ehegatte ebenfalls mit einem Lichen ruber, der zwar erst im Herauskommen, aber doch so typisch war, daß die Diagnose gesichert war. Der Fall heilte nach Arsen mit der charakteristischen Pigmentierung ab. Die Dame machte einen absolut nicht nervösen Eindruck und gab auch an, sich ganz und gar nicht nervös zu fühlen. Ihr Gatte

[1]) Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1900.
[2]) Beiträge zur Kenntnis d. Lichen rub. plan. Diese Zeitschr. 75, 379. 1905.
[3]) Beiträge zur Kenntnis d. Lichen rub. Diese Zeitschr. 1908.
[4]) Diese Zeitschr. 1908.
[5]) Münch. med. Wochenschr. 1916; weitere ausländische Literatur war mir leider bisher noch nicht zugänglich.



hingegen war ein durch ein schweres Leiden ziemlich mitgenommener Mann, der einen viel schwächeren Eindruck machte als die Frau.

2. In demselben Jahr (1907) kam ein Student zu mir, der ebenfalls an typischem Lichen ruber planus erkrankt war. Nachdem sein L. r. p. abgeheilt war, kam sein Bruder ebenfalls mit den charakteristischen Zeichen dieser Erkrankung zu mir, um sich behandeln zu lassen. Vater und Mutter dieser beiden Brüder habe ich ebenfalls behandelt. Der Vater namentlich, ein sehr nervöser Zahntechniker, war ebenso wie die Mutter von mir wegen leichter ekzematöser Erkrankungen mehrfach behandelt worden.

3. Im Jahre 1916 behandelte ich ein junges Mädchen an einem typischen Lichen ruber planus des Körpers, der auf eine energische Arsenkur zurückging. Das junge Mädchen suchte mich später noch einmal wegen eines Rezidives auf. In diesem Jahre (1919) kam die Mutter desselben Mädchens ebenfalls mit einem charakteristischen Lichen ruber; nach ihren Angaben hatte sie bereits früher an dieser Erkrankung gelitten und jetzt wieder ein frisches Rezidiv. Eine Schwester des jungen Mädchens habe ich an einem hartnäckigen Ekzem längere Zeit behandelt.

4. Seit dem Jahre 1918 berate ich einen Patienten mit schweren Lichen ruber. In diesem Jahre suchte mich sein Bruder ebenfalls mit Lichen ruber auf, eine Schwester habe ich wegen Ekzem behandelt.

Wir haben es also hier in einem Falle zu tun mit einer Erkrankung in der Ehe, die am ehesten für eine parasitäre Infektion sprechen würde und die bisher nur 3 mal, von Brocq (2 mal), Morel-Lavallée (1 mal) beschrieben worden ist; außerdem fand sich in 2 Familien Lichen ruber bei Mutter und Tochter und bei je 2 Brüdern. Rechnen wir alle Fälle zusammen, die bisher veröffentlicht worden sind, so ergeben sich im ganzen 26 Fälle, einschließlich der meinen, unter Blutsverwandten (darunter 9 mal Vater oder Mutter und Kinder, 16 mal Geschwister, 1 mal Onkel und Nichte) und 5 mal unter Ehegatten.

1 mal Mutter und 3 Kinder (Ormerod);
2 mal Vater und 2 Kinder (Veiel, Nobel);
3 mal Mutter und Sohn (Lustgarten, Morris, Schütz)
2 mal Mutter und Tochter (Brocq, Galewsky);
1 mal Mutter und 2 Töchter (Lustgarten);
8 mal 2 Brüder (Hallopeau, Hammacher, Ledermann, Riecke, Bettmann, v. Knobloch, Galewsky [in 2 Beobachtungen]);
1 mal 3 Brüder (Jadassohn);
2 mal Bruder und Schwester (Geber, Bettmann);
4 mal 2 Schwestern (Heidingsfeld, Jadassohn, Schütz, Samuel);
1 mal 2 junge Frauen aus einer Familie (Keyes);
1 mal Onkel und Nichte (Schütz);
dazu:
5 mal unter Ehegatten [Brocq 2 mal, Morel-Lavallée, Galewsky, Cohn[1])].

[1]) Cohn, siehe nächsten Absatz.



Auf den ersten Blick erscheinen diese Zahlen sehr gering. Ich bin aber überzeugt, daß sich diese Fälle wesentlich vermehren ließen, wenn jeder Arzt genau seine Patienten ausfragen würde und die Patienten untersuchte. So konnte bei Gelegenheit der Besprechung dieser Frage in der Dresdner Dermatologen-Vereinigung S. R. Dr. Cohn (Dresden), sofort einen neuen Fall von Lichen ruber unter Ehegatten mitteilen, den er in seiner Privatpraxis gesehen hatte. Ich glaube also, daß die Zahl der Fälle von Lichen ruber unter Ehegatten eine größere ist, als wir annehmen.

Und wenn wir überlegen, daß Jadassohn 1900 nur 10 Fälle zusammengebracht hat, daß ich heute aber bereits 31 finde, so zeigt dies auch, daß die Zahl der Fälle bei genauerer Beobachtung noch sehr steigen wird. Verhältnismäßig am geringsten ist die Zunahme bei den Fällen unter Ehegatten, obwohl wir gerade diese Gruppe als Stütze für die parasitäre Natur des Lichen ruber am nötigsten brauchen. Insofern ist also auch meine Statistik für die parasitäre Natur nicht beweiskräftig. Ebensowenig ist sie es für die nervöse Natur des Lichen ruber.

In vielen meiner Fälle kann von einer nervösen Disposition nicht die Rede sein. Es sind urkräftige und gesunde Menschen, bei denen eine Ursache für den Lichen ruber nicht zu finden ist und die einem doch immer wieder die Frage nahelegen, ob es sich nicht doch beim Lichen ruber um eine Infektionskrankheit handelt, die — wie Jadassohn meint — dann ganz besonders in disponierten Familien bei mehreren Familienmitgliedern auftreten kann.

Jadassohn erwähnt in seiner Arbeit noch als eine weitere Ursache für die parasitäre Theorie das klinische Bild, die Drüsenschwellung, das Auftreten nach Traumen, die Anordnung der Knötchen und die spezifische Therapie. Auch hierzu möchte ich einige Beiträge liefern.

I. In diesem Jahre (1919) suchte mich ein Patient auf, den ich seit vielen Jahren wegen Lichen ruber in Behandlung habe. Derselbe hat bei mir zwei Rezidive durchgemacht; das eine Mal, wie er angab, im Anschluß an Luftbäder, bei denen er sich besonders der Sonne ausgesetzt hatte. Damals suchte er mich auf mit einem typischen Lichen ruber des Rückens, der fast den ganzen Rücken ergriffen hatte, während die Brust so gut wie frei war. Der Rücken war von der Sonne tief gebräunt und mit zahlreichen Lichen ruber-Knötchen fast flächenhaft bedeckt, entsprechend der Gewohnheit des Patienten, sich im Luftbad auf den Bauch zu legen und den Rücken bestrahlen zu lassen. — Jetzt erschien er vor wenigen Wochen mit einem charakteristischen Lichen ruber wieder, der nur die Unterarme befallen hatte und haarscharf abschnitt an der Grenze, wo der Patient die Ärmel heraufgestreift hatte. Der Lichen ruber war ganz besonders auf beiden Unterarmen dort ausgeprägt, wo der Patient beim Kartoffelherausnehmen die Arme der Sonne ausgesetzt hatte. Hier war der L. r. fast flächenhaft verbreitet, während er an den weniger der Sonne ausgesetzten Stellen nur in vereinzelten Herden zu

sehen war. Der ganze Körper war frei. Die Abgrenzung war eine so deutliche, daß an eine andere Erkrankung, wie Reiz des Sonnenlichtes[1]), nicht gedacht werden konnte.

II. Während des Feldzuges hatte ich in der Hautambulanz des Reservelazaretts I in Dresden, die ich leitete, einen Patienten, der in zahlreichen Schußverletzungen einen typischen Lichen ruber aufwies. Thamm erwähnt in Nr. 19 der Dermatol. Wochenschr. vom Jahre 1916 auch einen Patienten bei welchem ebenfalls im Anschluß an Schußverletzung der Lichen ruber sich in den Narben zuerst gezeigt hatte. Der Verf. kommt anläßlich dieses Falles und zwei ähnlicher Fälle von Psoriasis — auch ich habe derartige Fälle gesehen und in der Dresdner Gesellschaft für Natur und Heilkunde vorgestellt — zu der Ansicht, daß er in sämtlichen drei Fällen den parasitären Ursprung beider Krankheiten nicht von der Hand weisen könne, daß er sich aber andererseits für berechtigt halte, zu erklären, daß diese Fälle sich besonders gut auch mit der nervösen Theorie in Einklang bringen lassen, und daß die Verwundungen mit ihren Folgezuständen als auslösendes Moment für das Auftreten der Psoriasis und des Lichen ruber anzusehen seien.

III. Im letzten Jahre, als wir in Dresden eine außerordentlich starke Pockenepidemie hatten, suchte mich eine Dame mit einem Lichen ruber auf, der nach der Impfung plötzlich wieder ausgebrochen wäre. Die Dame hatte lange Jahre Ruhe gehabt und gab direkt die Impfung als Ursache des Wiederausbruchs an. — Ich selbst habe in diesem letzten Jahre, wo sich in Dresden viele Zehntausende älterer Leute wiederimpfen ließen, eine ganze Reihe von Dermatosen gesehen, bei denen die Patienten angaben, daß dieselben im Anschluß an die Impfung wieder rebellisch geworden seien. Ich erinnere mich namentlich einiger Damen mit chronischem pruriginösem Ekzem, bei denen ganz zweifellos ihre Angaben zu Recht bestanden, daß das Ekzem im Anschluß an die Impfung wieder aufgeflackert war. Dieses Aufflackern des Ekzemes im Anschluß an die Impfung — die Dresdner Lymphe war außerordentlich stark und hatte mehrfach Hautreizungen und universelle Hautrötungen zur Folge — würde die Ansicht vieler Laien, namentlich der Mütter, erklären, die immer und immer wieder die Impfung als die Ursache des Hautleidens ihrer kleinen Kinder beschuldigen. Es ist jedenfalls nicht von der Hand zu weisen, daß bei latenten Hautkrankheiten die Impfung, namentlich wenn sie mit einer stark wirkenden Lymphe ausgeführt wird, unter Umständen wieder ein Aufflackern eines alten Prozesses veranlassen kann.

IV. Im Reservelazarett I in Dresden sah ich im Kriege 2 Patienten mit Lichen ruber. Bei dem einen war der Lichen ruber ganz zerstreut am Körper, dichtgedrängt aber als viereckiger Fleck auf der Brust unter einem ledernen Brustbeutel; bei dem anderen Patienten ebenfalls zerstreut am Körper, aber dichtgedrängt unter dem ledernen Bruchband.

V. Zwei Herren, die ich beide früher schon in Behandlung gehabt hatte — bei dem einen handelte es sich um Lichen ruber, bei dem anderen hatte ich die Diagnose Lichen chronicus gestellt —, erkrankten beide im Anschluß an einen sehr anstrengenden Winterjagdausflug in Steiermark und an sehr anstrengende Schneemärsche an einem universellen Lichen ruber. Die Erkrankung war in ganz kurzer Zeit im Anschluß an die Strapazen ausgebrochen und brauchte bei beiden Herren außerordentlich lange zur Abheilung.

Alle diese 7 Fälle scheinen mir nur die Tatsache zu beleuchten, daß jeder Reiz imstande ist, einen scheinbar abgeheilten Lichen ruber,

[1]) Im Gegensatz hierzu macht Schütz (s. oben) auf die Erkältung als Entstehungsursache des L. r. aufmerksam und erwähnt 5 Fälle: drei von Whitfield, einen von Touton, einen von sich.



auch nach Jahren, selbst wenn auf der Haut gar nichts mehr zu sehen ist, plötzlich wieder zum Aufflackern zu bringen, und daß kein Mensch, der einmal einen Lichen ruber gehabt hat, sicher ist, nicht durch irgendein Trauma, durch eine Verletzung, durch das Sonnenlicht usw. wieder von einem Rezidiv befallen zu werden. Wenn Schütz in seiner Arbeit sagt, daß der Lichen ruber nach seiner Abheilung meist eine lebenslängliche Immunität hinterläßt, so muß ich dieser Ansicht auf Grund meiner Fälle widersprechen. Mit der Immunität des Lichen ruber ist es jedenfalls genau so wie mit der Immunität bei der Syphilis — mit deren Verlauf der Lichen ruber ja überhaupt vieles gemeinsam hat —: wir haben es nicht zu tun mit einer Immunität nach Lichen ruber, sondern mit einer Latenz nach Lichen ruber, die durch irgendeinen Reiz jederzeit wieder aufgehoben wird und einen neuen Lichen ruber entstehen läßt. Jedenfalls können diese Fälle weder als eine Stütze für die nervöse Natur des Lichen ruber noch als Beweis für seine parasitäre Natur angesehen werden, obwohl man sie im Vergleich zur Lues (Lues und Trauma) und zum Latenzstadium bei Lues eher für die parasitäre Natur als für die neurotische Natur des Lichen ruber verwerten kann. Ob es sich dabei um einen Parasiten handelt, der im Sinne Jadassohns bestimmte Anforderungen an die Haut stellt und nur auf einer Haut wächst, die einen geeigneten Nährboden bietet, wage ich nicht zu entscheiden. Am ehesten spräche für die parasitäre Natur die Übertragung unter Ehegatten, eine Übertragungsmöglichkeit, die aber nur mit 5 Fällen bisher bekannt ist. Auch für den familiären Lichen ruber läßt sich immerhin noch die parasitäre Natur für möglich halten, wenn man die Erkrankung so auffaßt, daß die Haut der Familienangehörigen besonders für den Parasiten geeignet ist, und daß sich diese Eigenschaft der Haut vererbt. Aber alle diese Erwägungen sind Theorien, und auch ich bin leider nicht in der Lage, aus meinen Fällen irgendeine Theorie zu stützen. Denn auch für die neurotische Lichen-Theorie ist an meinen Fällen absolut nichts nachzuweisen. Ein Teil meiner Patienten war nervös, ein Teil so gesund und frisch, daß von einer nervösen Disposition nicht die Rede sein konnte. Ich bin also leider auch nicht in der Lage, für irgendeine Theorie einzutreten. Nur eins steht sicher: die Ansicht von Kaposi, „der Lichen ruber ist weder ansteckend noch erblich", ist in jedem Falle stark erschüttert, namentlich wenn wir überlegen, daß bisher 9 Fälle von Lichen ruber bei Eltern und Kindern, 1 bei Onkel und Nichte bekannt sind.

Fasse ich noch einmal die Ergebnisse meiner Beobachtungen zusammen, so komme ich zu folgenden Schlüssen:

1. Für die parasitäre Natur des Lichen ruber gibt es noch keinen Beweis, obwohl vieles dafür spricht; die Zahl der Fälle von Lichen

ruber unter Ehegatten ist noch zu gering, um als Beweis gelten zu können.

2. Es gibt viel mehr Fälle von familiärem Lichen ruber, als bisher bekannt sind. Je mehr wir nachforschen, desto mehr werden wir finden. Die Zahl von 10 Familien mit Lichen ruber bei Eltern und Kindern, Onkel und Nichte, spricht sehr für die Vererbbarkeit der Disposition (der Erkrankung).

3. Eine Immunität nach Lichen ruber im Sinne von Schütz gibt es nicht; im Gegenteil scheint nur ein Latenzstadium zu bestehen, in welchem jederzeit durch entsprechenden Reiz wieder ein neuer Ausbruch hervorgerufen werden kann.

Beitrag zur Kenntnis der multiplen Keloide an den Händen und des Granuloma annulare.

Von

Prof. Dr. E. **Galewsky** (Dresden).

Mit 2 Textabbildungen.

Die Frage der sog. spontanen Keloide ist immer noch nicht gelöst, obgleich in den letzten Jahrzehnten die Mehrzahl der Autoren (Unna, Berliner usw.) es ablehnen, einen Unterschied zwischen Spontankeloiden und den eigentlichen Narbenkeloiden zu machen und sich immer mehr der Ansicht der Einheitlichkeit der Keloide zuneigen. Um so mehr glaube ich das Recht zu haben, einen Fall zu beschreiben, bei dem man an die spontane Entstehung der Keloide denken kann, bei dem jede andere Ätiologie ausgeschlossen ist und der die seltene und außergewöhnliche Lokalisation der multiplen Keloidbildung nur an den Fingern und der Hand zeigt. Dazu kommt, daß diese multiplen Keloide außerordentlich manchen Formen des Granuloma annulare ähneln, und daß selbst Graham-Little[1]) in seiner ausgezeichneten und erschöpfenden Arbeit über das Granuloma annulare unter seinen 49 Fällen zweifellos den einen oder den anderen Fall gehabt hat, der klinisch oder mikroskopisch entweder ein Keloid ist oder dem Keloid nahesteht. Auch Arndt hat in seiner Arbeit „Zur Kenntnis des Granuloma annulare[2]) auf die Ähnlichkeit dieser Bilder aufmerksam gemacht und die Keloide der Hand differentialdiagnostisch erwähnt. Multiple Keloide der Hand sind in der Literatur außerordentlich selten beschrieben. Außer dem bekannten Fall von R. von Volkmann, den derselbe[3]) veröffentlicht hat, und einem Fall, den Arndt kurz erwähnte, habe ich in der Literatur der letzten Jahre keine derartigen Fälle gefunden. Volkmann hat bekanntlich einen Fall von echtem (spontanem) Keloid der Finger und Zehen bei einem Kinde beschrieben, und ebenso erwähnt Arndt, daß er vor einigen Jahren Gelegenheit hatte, bei einem kleinen Mädchen nach Ausdehnung und Form wie Keloide aussehende außerordentlich harte, meist rundliche, aber gelegentlich auch etwas zackig begrenzte, erbsen- bis bohnengroße glatte, graurötliche, scheinbar spontan entstandene Knoten und Platten zu beobachten, die dem von Volkmann

[1]) Brit. journal of dermatol. 1908.

[2]) Dieses Archiv **108**. 1911.

[3]) Langenbecks Archiv **4**, 454. 1872 und S. 561. 1873.



abgebildeten Fall aufs Haar glichen. Außer diesen beiden Fällen habe ich nur in der Literatur die Andeutung gefunden, daß Keloide an den Extremitäten außerordentlich selten sind; Neisser erwähnt ferner noch die sog. angeborenen, als Keloide aufgefaßten, speziell an Händen und Füßen beobachteten Tumoren, bei denen es nach seiner Ansicht noch nicht entschieden ist, ob sie wirklich zu den Keloiden gehören. Sonst finden sich nur eine ganze Reihe von Beschreibungen von sog. multiplen idiopathischen Keloiden am Thorax, am Bauch und auch noch an den Extremitäten, die von de Amicis[1]), Berliner[2]) und vielen anderen beschrieben worden sind, während die Zahl der



Abb. 1.

zum Granuloma annulare gehörigen Fälle immer mehr zunimmt, seit wir gelernt haben, die Erkrankung zu sehen und zu diagnostizieren.

Der von mir beobachtete Fall betrifft eine Patientin, die mich wegen dieser Erkrankung aufsuchte.

Anamnese: Pat., ein Ende der 20er Jahre stehendes Fräulein, gibt an, daß die Erkrankung allmählich im Laufe der letzten Monate aufgetreten wäre, daß die Knoten ohne jede Veranlassung entstanden seien, daß sie keine Verletzung, Wunde oder etwas Ähnliches gehabt habe, auch die Hände nicht mit irgend etwas gereizt habe, sondern daß ganz spontan an beiden Händen und Fingern diese Geschwülstchen entstanden seien. Sie habe ein gewisses Brennen und Stechen an den Händen gefühlt, die Stellen seien auch mehr oder weniger empfindlich, namentlich auf Druck. Sonst könnte sie über die Entstehung der Knoten nichts angeben. Die Patientin ist sonst gesund, es entsteht weder ein Verdacht auf Tuberkulose noch auf ein anderes Leiden.

[1]) 1. internationaler Dermatologen-Kongreß.

[2]) 2. internationaler Dermatologen-Kongreß.



Hautveränderungen: An beiden Händen zeigen sich eine ganze Anzahl (an jeder Hand ungefähr 30) kleinere und größere graurötliche und dunklere Geschwülstchen von runder Form, die sich derb und fast knorpelhart anfühlen, in der Haut verschieblich sind, auf Druck anscheinend Schmerzen bereiten, und die an einzelnen Stellen von einer leicht vascularisierten Oberhaut überzogen sind. Die Haut

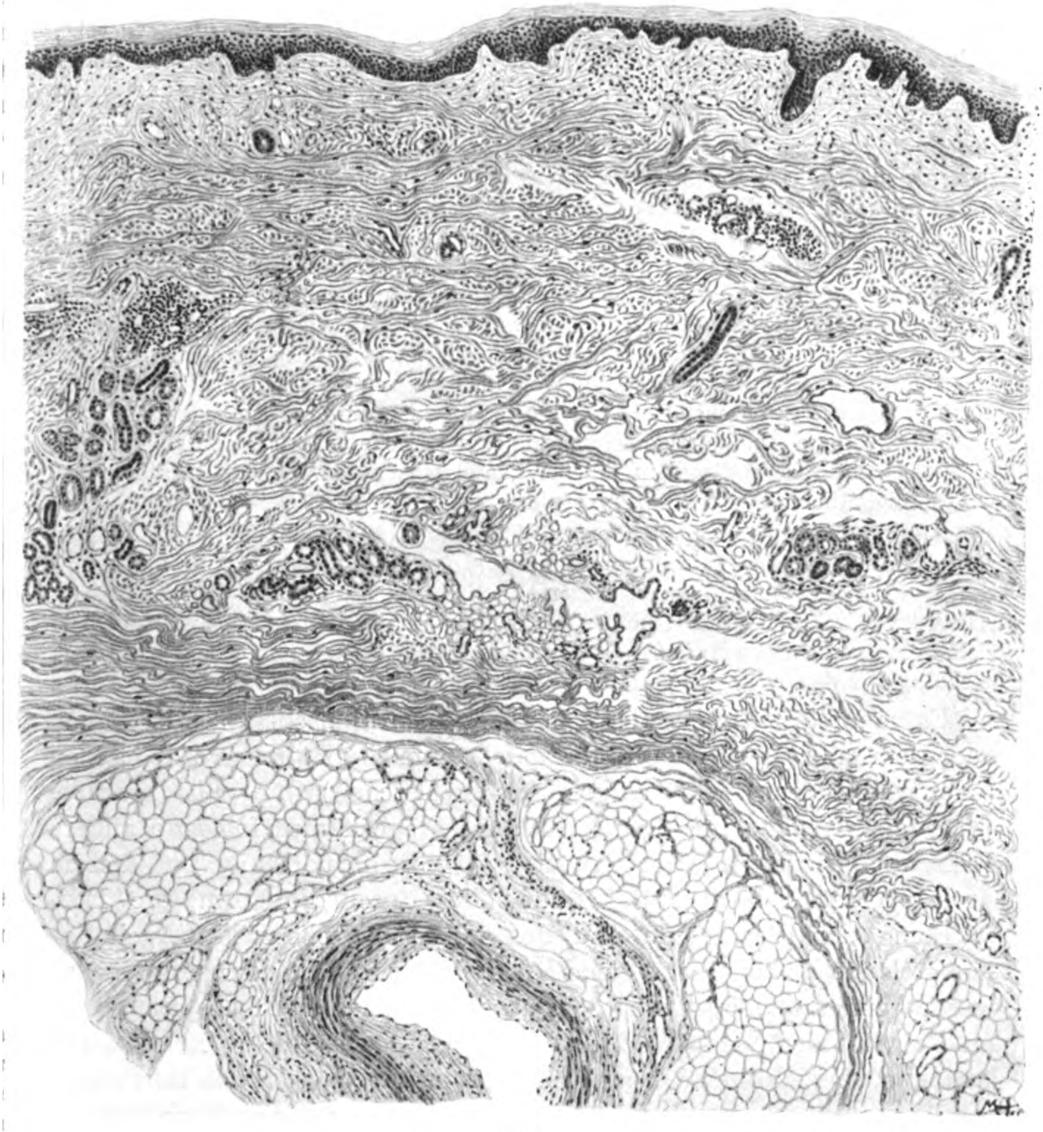


Abb. 2.

über den Geschwülstchen ist glatt, die Größe derselben schwankt von Stecknadelkopfgröße bis Erbsengröße; an manchen Stellen der Finger stehen zwei oder drei zusammen, an einzelnen Stellen sogar sechs bis sieben, so daß eine circinäre Form entsteht. Eigentlich girlandenartige Form fehlt; es fehlt ebenso der weiße, knorpelharte Rand bei dieser circinären Form und man sieht, daß diese Formen aus einzelnen, zusammengedrängten und zusammengewachsenen Knötchen bestehen. Die Knoten gehen bis zur Mitte der Hand herauf und sind vor allen

Dingen an den Fingern ausgebildet. Die Füße sind frei; auch sonst sind am ganzen Körper andere Knötchen nicht zu sehen. Einzelne von den Knoten machen einen frischen Eindruck, und dieser Eindruck stimmt mit den Angaben der Pat. überein.

Zur mikroskopischen Untersuchung wurden aus einem dieser scheinbar jüngeren und aus einem älteren Knötchen Hautstücke excidiert. Die mikroskopische Untersuchung ergab folgendes Bild:

Die Einlagerung besteht aus langfaserigem, derbem, kollagenem Gewebe, welches parallel der Oberfläche der Haut verläuft. Innerhalb derselben finden sich spärliche Bindegewebszellen, ebenfalls parallel der Haut angeordnet. Der Papillarkörper ist im allgemeinen erhalten; nur an einzelnen Stellen scheint er durch Bindegewebs-Hyperplasie verdrängt zu sein. Das Bindegewebe dringt an diesen Stellen mit Einbuchtungen gegen die Oberfläche hervor. Während im allgemeinen das elastische Bindegewebe erhalten ist, fehlt es im Bereich dieser Stellen und ist nur andeutungsweise vorhanden. Die Gefäße scheinen erweitert und klaffend. Im Bereich derselben und auf der Höhe der Schweißdrüsen, die erhalten sind, finden sich kleinere Herde von Lymphocyten und Plasmazellen, die die Gefäße und die Schweißdrüsen umgeben; auch im Papillarkörper finden sich kleine Lymphocytenherde. Die Lymphspalten erscheinen an manchen Stellen erweitert, ebenso wie die Blutgefäße und sind von kleinen Lymphocytenherden umgeben. Nach dem mikroskopischen Bild scheint es sich also um eine Bindegewebshyperplasie, d. h. eine keloidartige Einlagerung in frischerem Zustande zu handeln, die noch gefäßreich ist, und in welcher das elastische Gewebe nur da schwindet, wo die eigentliche Bindegewebshyperplasie vordrängt.

Die Pat. wurde mit allen erdenklichen Methoden behandelt. Sie bekam Fibrolysininjektionen, Thiosinaminsalben und -pflaster usw. und eine ganze Anzahl von Röntgenbestrahlungen. Gegen alle diese Medikamente blieben die Knoten refraktär. Nach einiger Zeit blieb die Pat. aus meiner Behandlung weg und ließ sich, trotz verschiedener Aufforderungen, nicht wieder bei mir sehen. Ich kann deshalb über den weiteren Verlauf der Erkrankung leider nichts sagen.

Es handelte sich also nicht nur nach dem klinischen, sondern auch nach dem mikroskopischen Bild zweifellos um eine Summe von Keloiden (oder wenigstens keloidartiges Geschwülstchen) die als multiple (Spontan-) Keloide aufzufassen sind. In Frage kämen folgende andere Erkrankungsformen. Der Lupus erythematodes; von diesem unterscheidet sich aber das Bild völlig durch die Form, die Entwicklung der Einzelherde und das mikroskopische Bild. Auch das monatelange Bestehen ohne jede Rückbildung spricht dagegen. Ebenso würde beim Lupus erythematodes an den Händen zweifellos auch noch im Gesicht oder an den Schleimhäuten etwas von dieser Erkrankung zu finden sein. Vom Lichen ruber unterscheidet sich das Bild durch das Fehlen der demselben eigentümlichen bläulichroten Farbe, durch das Fehlen der Delle, und mikroskopisch durch das Fehlen der kleinzelligen Infiltration und der Epithelveränderungen. Auch mit der Folliclis oder dem acneiformen papulo-nekrotischen Tuberkulid können die Fälle nicht verwechselt werden. Die Folliclisknötchen sind außerdem über größere Körperflächen verteilt, und man findet doch gelegentlich bei ihnen ein bereits in der Rückbildung befindliches Knötchen oder bereits eine Narbe, die den abgelaufenen Prozeß kennzeichnet.



Das mikrospokische Bild ist ebenfalls ein ganz anderes. Auch mit dem sog. multiplen benignen Boeckschen Sarkoid [mit dem ich ja früher das Granuloma annulare, als ich den ersten Fall in Deutschland beschrieb[1]), selbst in Beziehung brachte], hat es klinisch keine Verwandtschaft. Am ehesten ähnelt es dem Granuloma annulare, aber auch von diesem ist es zweifellos verschieden. Gleich dieser Erkrankung hat sich mein Fall hauptsächlich auf die Hände und Finger beschränkt; aber er unterscheidet sich von ihm dadurch, daß kein plötzliches urticariaartiges Aufschießen eintritt, durch das Fehlen größerer, markstückgroßer Platten, und des grauweißlichen, rundlichen, knorpelharten Randes, wie er in der Abbildung meines ersten Falles in der Iconografia dermatol. ausgezeichnet zu sehen ist. Dieser weißliche, elfenbeinfarbene Saum, der das eigentliche Knötchen resp. die Platte von der normalen Haut scheidet, fehlt bei meiner Kranken völlig. Auch die Konsistenz der Granulomknoten ist nicht die harte, wie sie mein Fall aufwies und wie sie auch das mikroskopische Bild (der fibromatösen Einlagerung) erklärlich machen läßt. Ebenso fehlt bei mir völlig die zentrale Nekrose, die für das Granuloma annulare charakteristisch ist, auch ist der Verlauf der Fälle von Granuloma annulare ein anderer wie der des meinen. Ebenso ist das Granuloma annulare weder spontan empfindlich noch auf Druck empfindlich. Es fehlt auch bei meiner Patientin völlig jede allmähliche spontane Rückbildung, wie sie bei den ringförmigen Fällen von Granul. annulare so charakteristisch ist. Dazu kommt das typische mikroskopische Bild in meinem Falle, welches völlig für die Diagnose Keloid spricht. Ich glaube also, daß wir es hier zu tun haben mit einem der seltenen Fälle von multiplen (Spontan-) Keloiden an den Extremitäten. Auch ich kann selbstverständlich die Frage der Ätiologie der Keloide nicht lösen. Auffallend sind nur diese Fälle, bei denen die Patienten jedes Trauma und jeden Reiz leugnen, was uns die Ätiologie noch dunkler erscheinen läßt. Denn wenn wir schließlich sagen, es muß doch ein Trauma gewesen sein, das diese Erkrankung veranlaßt hat, weil eine ähnliche oder fast dieselbe Form im Anschluß an eine Wunde, an einen Kratzeffekt oder etwas Ähnliches entsteht, so könnte man diese Ätiologie auch für viele andere Hautkrankheiten annehmen. Ich kann mich der Ansicht nicht verschließen, daß für diese multiplen Keloide entweder eine besondere Disposition[2]) vorhanden sein muß, oder noch viel mehr, daß irgendein unbekanntes infektiöses Agens bei dazu disponierten Personen eine derartige Erkrankung hervorruft. Denn wir sehen massenhaft Keloide (Narben), und wir sehen niemals,

[1]) Iconografia dermatol. **3**, Tafel XVIII, 22.

[2]) Wie sie bei den Negern vorhanden zu sein scheint und wie sie in manchen Familien vorkommt.



trotz der Reize und Verletzungen, die sich dieselben Personen an anderen Körperstellen zufügen, diese multiplen Keloide. Verdächtig ist aber vor allem die reine Lokalisation an den Händen und Fingern, die wohl am ehesten für eine infektiöse Ursache spricht. Es muß sich also um eine eigenartige keloidartige Erkrankung handeln, die selbstverständlich in einem sehr nahen verwandschaftlichen Verhältnis zu den Keloiden steht, aber doch eine besondere Form derselben darstellt. Interessant ist, daß meine sämtlichen Behandlungsmethoden versagt haben. Leider ist ja, wie bereits erwähnt, die Patientin aus meiner Behandlung weggeblieben, so daß ich Weiteres über ihr Schicksal nicht weiß. Vielleicht liegt das Versagen der Therapie daran, daß die Keloide schon monatelang bestanden haben, ehe die Patientin mich aufsuchte, so daß wir es nicht mit frischen, sondern mit älteren gefäßärmeren Gewebsüberresten zu tun haben, wie sie den älteren Keloiden angehören.

Erfahrungen, die ich gerade in der letzten Zeit mit einer ganzen Reihe von Narbenkeloiden gemacht habe, haben in mir die Überzeugung befestigt, daß fast alle Keloide, wenn sie zeitig genug in die Behandlung kommen, durch Röntgenbestrahlung oder Radium zu heilen sind, während die alten Keloide nur schwer beeinflußbar sind. Ich habe in zwei Fällen von schwerer Verbrennung beider Hände bei jungen Mädchen durch Röntgenbestrahlung geradezu kolossale Keloide beseitigen können, nachdem sie vorher und während der Behandlung durch Thiosinaminpflaster und Thiosinamin-salicyl-Salben erweicht worden waren. Ebenso ist es mir bei jungen Mädchen mit einzelnen Keloiden auf der Brust gegangen, die ich aus kosmetischen Gründen beseitigen mußte. Dagegen sind ältere Fälle von Keloiden von mir absolut erfolglos behandelt worden.

Der Unterschied zwischen meinem Fall und dem echten Granuloma annulare wurde mir noch besonders dadurch klar, daß ich im vorigen Jahre Gelegenheit hatte, drei frische Erkrankungen von Granuloma annulare zu sehen. In allen drei Fällen handelte es sich um typische ringförmige, mit weißem, knorpelhartem Saum umgebene Affektionen der Hände, die so charakteristisch waren, daß ich eine eingehende Beschreibung der Fälle unterlassen kann. Zwei der Fälle betrafen junge Mädchen, einer einen erwachsenen Mann; in allen drei Fällen war Tuberkulose auszuschließen.

Während mein erster, früher veröffentlichter Fall[1]) unter Arsen glatt heilte, versagte bei meinem ersten vorjährigen Fall das Arsen zwar nicht völlig, aber die Besserung ging doch so langsam vor sich, daß der Patient später einen anderen Kollegen aufsuchte und sich von ihm mit Röntgen bestrahlen ließ. Angeblich ging auf diese Bestrahlung die Affektion zurück, sie kehrte aber sofort wieder und

[1]) Iconografia dermatol. 3, Tafel XVIII, 22.



ich habe den Patienten einige Monate später in unverändertem Zustand gesehen [1]).

Ein zweiter Fall, bei einem jungen Mädchen, ist unter Arsen und lokal erweichender Behandlung völlig abgeheilt. Ein dritter Fall, der noch nicht abgeschlossen ist, ist unter Arsen und Lichtbehandlung wesentlich gebessert.

Im Gegensatz zu den Keloiden hat also hier ganz zweifellos in einer ganzen Reihe von Fällen die Behandlung Erfolg, während sie in anderen zu versagen scheint. Auch die Röntgenbestrahlung scheint, wenigstens bis zu einem gewissen Grade, heilend zu wirken. Es ergibt sich daraus die Forderung, daß man in allen Fällen von Granuloma annulare sowohl innerlich mit Arsen als auch äußerlich durch erweichende Salben und Pflaster (insbesondere Hg) und mit Röntgenbestrahlung versuchen soll, der Erkrankung beizukommen.

Fasse ich noch einmal die Ergebnisse meiner kurzen Mitteilung zusammen, so komme ich zu folgenden Schlüssen:

1. Es gibt zweifellos, entsprechend den Mitteilungen Langenbecks und Arndts, eigenartige (Spontan-?) Keloide an den Fingern, für die eine Ätiologie nicht zu finden ist, und bei denen man an eine infektiöse Ursache denken kann.

2. Die Behandlung alter Keloide versagt im allgemeinen, falls nicht die Excision vorgenommen wird. Frische Fälle reagieren oft außerordentlich schnell und gut auf Röntgenbestrahlung und auf Radiumbehandlung. —

3. Beim Granuloma annulare, das ich zu den infektiösen Granulationsgeschwüren rechne, soll sofort eine intensive innere, lokale und Röntgenbehandlung einsetzen.

[1]) Angeblich ist die Affektion dann unter Salicylkollodium „fast völlig" in „16 Tagen" abgeheilt.



Anatomischer und klinischer Beitrag zur Kenntnis der Recklinghausenschen Krankheit[1]).

Von

S. Ehrmann.

(Aus der 2. Dermatologischen Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses zu Wien. [Vorstand Prof. Dr. S. Ehrmann].)

(Mit 5 Textabbildungen.)

Seit Recklinghausen in seiner grundlegenden Monographie das Krankheitsbild der Neurofibromatose anatomisch als auch klinisch durch Sammlung, der in der früheren Literatur bekanntgewordenen Fälle dieser Art begründete, wurde dieses schon in den Arbeiten von Adrian wesentlich erweitert, da neue anatomische und klinische Erscheinungen von Seite des Zentralnervensystems, der Knochen, der Genitalien der endokrinen Drüsen beschrieben wurden. Von seiten der Haut ist namentlich den Pigmenterscheinungen, den Gefäßnaevi usw. besondere Aufmerksamkeit geschenkt worden, ja es ist für Fälle, mit der für die Neurofibromatosis charakteristischen Form und Anordnung von Pigmentflecken, bei geringer Entwicklung oder selbst bei Fehlen der andern Hauterscheinungen, der Begriff der Formes frustes incomplettes (Feindel und Oppenheim) eingeführt worden. In den letzten Jahren ist durch die Arbeiten von Verocay eine schon von Feindel ausgesprochene Anschauung anatomisch näher begründet worden, daß das Wesen der Neurofibrome in einer Wucherung ektodermaler Elemente, d. h. solcher indifferenter Bildungszellen des Nervengewebes bestehe, die sich nicht zu einer definitiven Gewebszelle des Nervensystems (Ganglien, Nervenfasern) entwickelt haben, eine Anschauung, die von den Dermatologen in einer Reihe von Arbeiten angenommen wurde (Bettmann, Kyrle, Rille). Als einer der ersten Dermatologen schloß sich der Anschauung Verocays in einer Arbeit aus meiner Abteilung der als Opfer des Weltkrieges in der Gefangenschaft zu Taschkent verstorbene Assistent Wilhelm Lier an. In dieser Arbeit beschrieb Lier, wohl als der erste nach ihm Arning[2]), Störungen in der Funktion des Hirnanhanges in

[1]) Die Fertigstellung der farbigen Abbildungen erforderte längere Zeit, infolgedessen ist die Abhandlung nicht in der alphabetischen Reihenfolge der anderen, sondern erst an dieser Stelle aufgenommen worden.

[2]) Mit für Hypophyse positiver Abbaureaktion.



Form der Dystrophia adiposo-genitalis. Dieser Fall und eine Reihe anderer 9 Fälle, die ich im Laufe der letzten Jahre beobachtet habe, bildeten den Gegenstand von Untersuchungen, von denen ich hier, entsprechend dem beschränkten Raum, kurz Mitteilung machen will, mir für die Zukunft eine ausführliche Publikation vorbehaltend. Hier zu Ehren des Forschers, der nach Recklinghausen als einer der frühesten die Kenntnis der Anatomie der Neurofibromatose gefördert hat (Unna, Histopathologie 1894).

Hauterscheinungen.

Die Hauterscheinungen, die wir beobachteten, sind recht mannigfach:

1. Die blau erscheinenden Formen: Sie sind nicht in allen Fällen in gleicher Weise entwickelt, bald ganz flache, flächenartige, wenig erhabene, oberflächliche Bildungen von weicher eindrückbarer Konsistenz (hernienartig), bald auch große haselnuß- bis selbst kindfaustgroße Tumoren. Sie sind weicher noch als weiche Lipome, bei Druck verkleinern sie im Gegensatz zu den Lipomen ihr Volumen, was wohl zu beachten ist.

2. Resistentere Tumoren verschiedener Größe, hanfkorn-, haselnuß- bis faustgroß und darüber, die bald tiefer in der Cutis liegen, bald oberflächlich, bald gestielt, bald breit aufsitzen. Es gibt solche mit härterem Kern, härtere mit weichem Kern, schlappe, sackartige usw. Ihre Farbe wechselt vom Rosarot, Bläulichrot ins Weißliche und Bräunliche.

3. Pigmentierungen. Sie sind klein, ephelidenartig, oder groß flächenförmig, so zwar, daß ein Fleck größere Körperflächen einnehmen kann. Die größeren zeigen eine deutliche gesetzmäßige Anordnung; sie sind mit ihrer Längsachse nach der Spaltrichtung der Haut orientiert. Ganz große zeigen die einseitige systematisierte zoniforme Anordnung des Naevus unius lateris (Baerensprung). In einem unserer Fälle war eine vollständige ausschließlich zoniforme einseitige Anordnung aller Formen Pigmentflecke und Tumoren verschiedener Gestalt nach Art des Zoster intercostalis. In einem andern Falle erstreckte sich die gleichmäßige Verteilung der ephelidenartigen dunklen Flecke auch auf einen ausgedehnten, etwas blasser zosteriformen Pigmentfleck, so daß sich innerhalb des großen Feldes dieses Naevus, der fast die ganze eine Seite des Bauches und der Lendengegend einnahm, zahlreiche ephelidenartige Pigmentierungen durch ihre gesättigtere braune Farbe abhoben.

4. Weichere und härtere Naevusbildungen: am bemerkenswertesten sind jene Fälle, wo entweder auf Pigmentierungen kleine hanfkorn- bis erbsengroße Tumorchen aufsitzen, besonders aber flach elevierte,



derb oder weich sich ausfühlende pigmentierte naeviforme Gebilde, an dunkle Muttermale erinnernd und, wie wir später sehen werden, von Recklinghausenscher Tumormasse durchwachsen. Nicht selten zeigen sie eine lokale Hypertrichose und sind immer tief braun.

5. Follikuläre, hanfkorngroße harte Knötchen dauernder Art, die, gleichmäßig über den Stamm verbreitet, in einem unserer Fälle neben den andern Erscheinungen bestanden haben; ihre Anatomie werden wir später besprechen.

Die Hauttumoren.

Ich möchte nun die Ergebnisse der Untersuchungen der Hautveränderungen mitteilen. Die blauen Tumoren stellen sich als die relativ reinste Formen der Hautgeschwülste dar, wie aus folgendem klar werden wird. Zur Untersuchung der Tumoren wurde in vivo excidiertes, nur in einem Falle Leichenmaterial verwendet. Härtung in Formalin, nachher Alkohol. Von Färbemethoden erwies sich nach längeren Versuchen die später angeführte Modifikation der van Gieson-Färbung als die beste. Für die Färbung der Achsenzylinder wurde die aus meinen Arbeiten über Spirochäten in den Nerven mir wohl vertraute Färbung nach Levaditi verwendet, welche für diesen bestimmten Zweck dann die besten Resultate liefert, wenn die zu färbenden Stücke nicht ganz so klein sind wie für die gewöhnliche Spirochätenfärbung, weil dann, besonders in den zentralen Anteilen, keine anderen Gebilde gefärbt erscheinen als nur die Achsenzylinder. Elastische Fasern fehlen ja meistens. Das Gewebe der blauen Tumoren besteht auf den ersten Anblick hin aus einem lückenreichen, spongiösen Gewebe, das, je nach der Größe des Tumors, entweder im Stratum reticulare die Haut ersetzt oder weiter hinabreicht bis in die tiefen Cutislagen, sich aber in einzelnen Fällen noch weiter in die Tiefe der Subcutis erstreckt. Nach oben gegen die Epidermis erscheinen je nach dem Grade der Vorwölbung der Papillarkörper ausgeglichen und das Gewebe der Papillen zu einer dünnen Schicht lockern Gewebes ausgedehnt; diese ist bei besonders stark vorspringenden Tumoren außergewöhnlich dünn, fehlt aber selten so vollständig, daß der Tumor die Basalschicht der Oberhaut erreicht. Während das Tumorgewebe bei beiden Arten der van Gieson-Färbung (der ursprünglichen van Gieson-Färbung oder Färbung mit Eisenhämatoxylin, Nachfärbung mit Rubinrot-Pikrinsäure) im ganzen gelblich erscheint, ist der Rest der Papillarschicht und das übrige kollagene Gewebe der Cutis rot gefärbt. Die eben ausgeführte Modifikation ist der ursprünglichen van Gieson-Färbung für die Differenzierung des Gewebes bei weitem überlegen, da durch Rubinrot die Färbung des kollagenen Gewebes um vieles deutlicher und intensiver, leuchtender, hervortritt als mit Säurefuchsin. Die differente Färbung



des Tumorgewebes lehrt uns auch, daß die Begrenzung desselben gegen die derbgefügte normale Cutis keine ganz scharfe ist; vor allem besteht mancher Tumor aus mehreren Teilen, bzw. er zeigt kleine Nebentumoren, die durch Streifen von Tumorgewebe miteinander verbunden sein können. Ebenso erstreckt sich der Haupttumor in kleinen Fortsetzungen und Läppchen in das normale Cutisgewebe und in einzelnen Fällen, über die später gesprochen wird, verbreitet er sich in Streifen zwischen die Läppchen des subcutanen Fettgewebes, auch in die Fettläppchen, diese infiltrierend. Das Gewebe wurde hier und da auch als ödematös bezeichnet. Gewiß, in den Lücken befindet sich sicher eine seröse Flüssigkeit, aber weder histologisch noch klinisch kann von ödematösem Gewebe gesprochen werden. Die Eindrückbarkeit des Gewebes ist eine andere als beim Ödem, auch findet man nicht die charakteristischen vergrößerten Fibroblasten in dem undeutlich gewordenen kollagenen Gewebe usw. wie beim Ödem.

Das Studium des Tumorgewebes geht am zweckmäßigsten von der Untersuchung der im Tumor befindlichen veränderten Nervenbündel aus. In den peripheren Anteilen sind sie noch deutlich sichtbar und gut gegen die Umgebung abgesetzt, im Zentrum dagegen weniger scharf gegen die Tumormasse abgegrenzt oder sie gehen ganz ohne Grenze in diese über, doch ihre Stelle ist noch immer durch die lockerere, schwammiger als das umgebende Gewebe aussehende Struktur erkennbar.

In den peripheren Teilen des Tumors sieht man an Quer- und Längsschnitten folgendes: innerhalb der lamellösen Scheide ist ein gelb und ein intensiv rot gefärbtes Gewebe zu sehen, deren gegenseitiges Stärkeverhältnis sehr verschieden ist an verschiedenen Stellen des Längsschnittes und dementsprechend auch je danach, in welcher Stelle des Verlaufs der Nerv gerade quer getroffen wurde.

Das Verhältnis beider Gewebsformen tritt an jenen Querschnitten am schönsten zutage, deren lamellöse Scheide bereits im Auflösen begriffen ist (Abb. 1). Bei stärkerer Vergrößerung löst sich das gelbe Gewebe in ein feines Reticulum auf, in dessen stärkeren Knotenpunkten die mit Eisenhämatoxylin grünlichblau gefärbten Kerne liegen. (Diese Färbung tritt auf unserer Abbildung nicht so deutlich hervor, weil aus Ersparungsrücksichten ihre Tönung in der Reproduktion weggelassen wurde.) Die Farbe des Reticulums ist eine gelbliche, bei gewissem Einstellen, offenbar wegen des Reflexes und der Lichtbrechungsverhältnisse im Gewebe, auch stellenweise eine leicht bläuliche. Das Gesamtbild erinnert lebhaft an Formen aus der Entwicklung der Neuroglia. Das rot gefärbte Gewebe stellt sich als typisch kollagenes Bindegewebe dar, mit meistens deutlicher Faserung und ist im Zentrum oder ums Zentrum, das ist um die Achse des Nervenbündels herum, in stärkeren Massen (Bündelquerschnitten) angehäuft; von da



streichen ganz feine Züge desselben und vereinzelte noch deutlich rot gefärbte Fäserchen durchs gelbe Reticulum. An gut gefärbten Schnittan kann man auch schon an van Gieson-Präparaten in den Zentralpartien deutlich teils vereinzelte, teils zu Gruppen vereinte Querschnitte von Achsenzylindern in einer, zur Größe des Querschnittes verschwindend kleinen Zahl mit Eisenhämatoxilin gefärbt, noch deutlich mit der Schwannschen Scheide versehen, feststellen. Ihre Ergänzung findet die Beobachtung des Querschnittes durch die eines Längsschnittes.

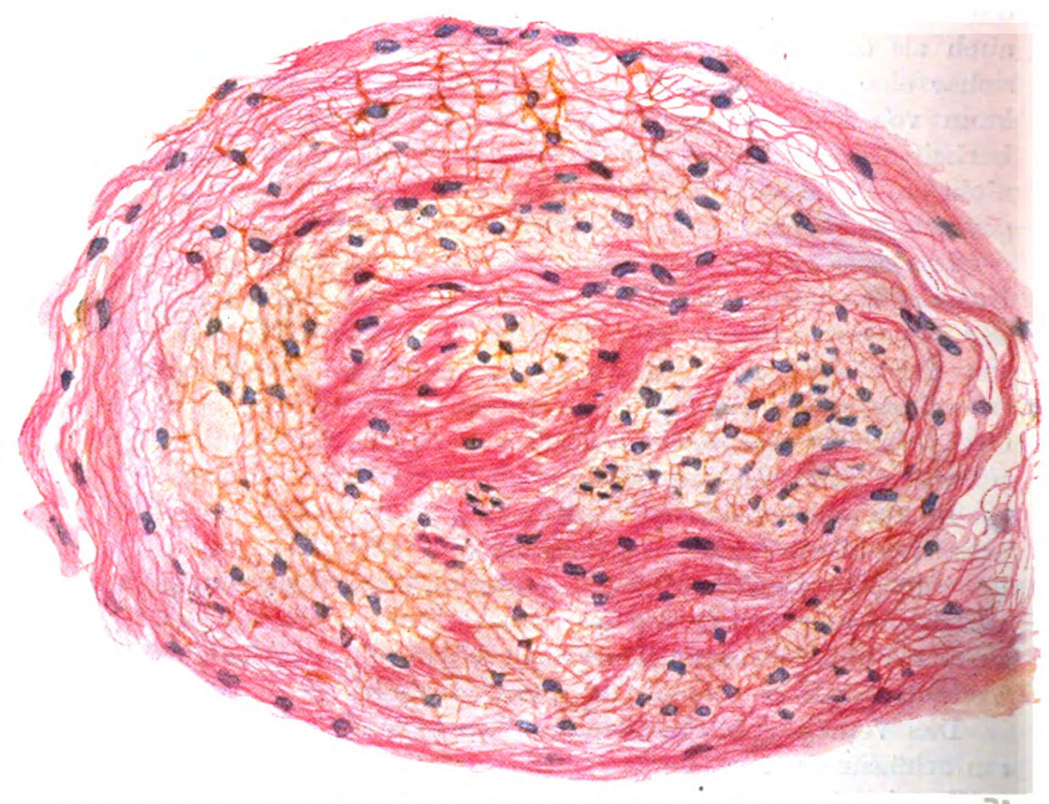


Abb. 1. Querschnitt durch ein verändertes Nervenbündel mit in Auflösung begriffener lamellöser Scheide. Modif. van Gieson-Färbung. Reticulum und kollagenes Gewebe, in den zentralen Anteilen zwei Gruppen von quergeschnittenen Nervenfasern. Achsenzylinder mit Schwannscher Scheide.

In Abb. 2 ist ein solcher abgebildet mit noch erhaltener lamellöser Scheide, die aber stellenweise nicht rot, sondern wie das Reticulum gelb gefärbt ist. Das Reticulum tritt besonders deutlich an dem etwas schräg getroffenen Ende hervor, man kann es aber deutlich in den peripheren Partien der ganzen Länge nach verfolgen, wo es vorwiegend oder allein das Feld beherrscht, während im axialen Anteil das kollagene Gewebe überwiegt. Dieses zeigt schöne wellenförmige Anordnung. In den Lücken, welche die einzelnen wellenförmigen Züge freilassen, sieht man aber deutlich das gelbe Reticulum sich in das kollagene Gewebe hinein fortsetzen. Achsenzylinder sind auf Längsschnitten nach



van Gieson nicht gefärbt, weil sie sich mit Eisenhämatoxylin nur dort färben, wo der Achsenzylinder quer getroffen wurde und von Schwannscher Scheide frei ist; dagegen kann man sie auch an Längsschnitten

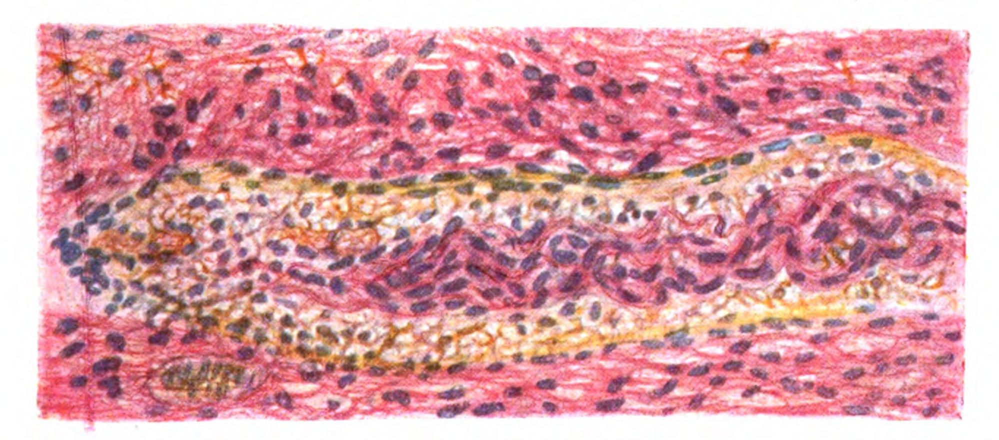


Abb. 2. Längsschnitt eines veränderten Nervenbündels aus einem mehr peripheren Anteil des Tumors; lamellöse Scheide noch erhalten, färbt sich aber gelb, Reticulum mehr peripherwärts sichtbar, in der Achse mehr das wellige kollagene Gewebe, in dessen Zwischenräumen auch das Reticulum sichtbar wird. Links im umgebenden Gewebe zwischen den kollagenen Fasern schon einige Anteile des Reticulums sichtbar.

deutlich, und zwar noch deutlicher als an Querschnitten sehen an Präparaten des Tumors, die nach Levaditi gefärbt wurden. Man sieht hier eine auch wiederum zur Dicke des Bündels oft verhältnismäßig recht

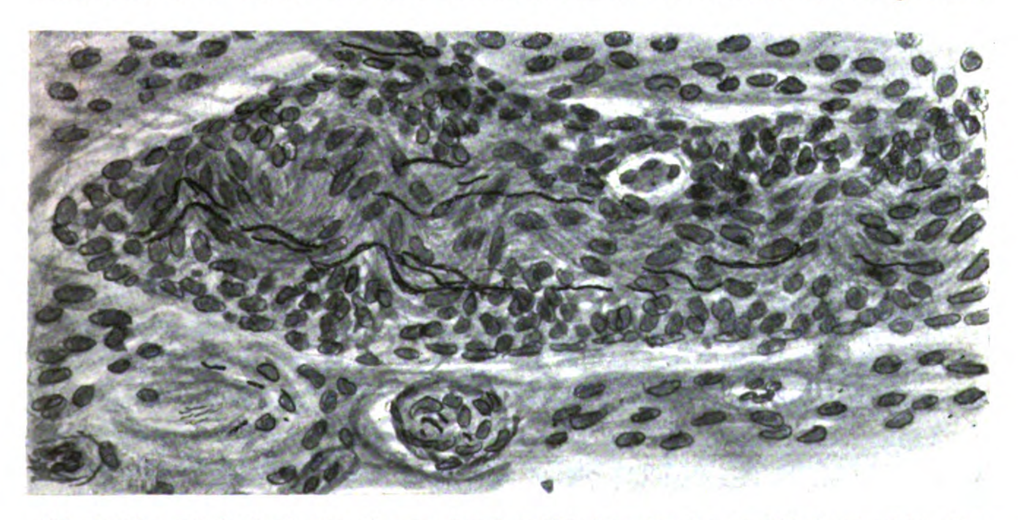


Abb. 3. Längsschnitt durch einen Nerven eines Levaditipräparates, der der Abb. 2 entspricht. Das Reticulum nur durch die Zahl der Kerne und ihre Anordnung deutlich, das axial angeordnete kollagene Gewebe ebenfalls in Wellenform wie in Abb. 2, darin schwarz gefärbte Achsenzylinder, die sich dem Wellenverlauf des Bindegewebes anpassen; links unten eine Reticuluminsel um zwei Achsenzylinder.

kleine Anzahl von durchlaufenden Achsenzylindern, die sich in ihrem Verlaufe den Wellenzügen des kollagenen Gewebes anpassen (Abb. 3). An den Levaditipräparaten tritt wegen der fehlenden Färbung der



anderen Gewebe und unter dem Einflusse der reduzierenden Reagenzien der Gegensatz zwischen Reticulum und kollagenem Gewebe nicht so scharf, aber doch deutlich genug hervor. Auch dort, wo er weniger deutlich ist, läßt er sich durch die Form und Anzahl der Kerne genau feststellen. Das kollagene Gewebe zeigt nämlich schon an van Gieson-Präparaten eine viel geringere Zahl von Kernen; diese sind größer, längsoval, schön blaugefärbt und folgen in ihrer Anordnung dem Verlaufe der kollagenen Bündel, die Kerne des Reticulums hingegen zeigen eine rundliche oder eine unregelmäßige vielgestaltige Form, entsprechend der Form der Knotenpunkte des Netzes. Sie sind viel zahlreicher als die des kollagenen Bündels, und so kann man auch dort, wo in Levaditipräparaten das Reticulum nicht scharf genug hervortritt, mit dem Auge den Unterschied beider Gewebsarten wahrnehmen. Übrigens tritt an den Querschnitten der Nervenbündel auch in den Levaditipräparaten der Unterschied zwischen dem kollagenen Gewebe und dem Reticulum deutlicher als in den Längsschnitten hervor (Abb. 4).

Je zentraler im Tumor die veränderten Nervenbündel liegen, desto mehr wird die lamellöse Scheide aufgelockert, verworfen und das Reticulum setzt sich in die Tumormasse fort. Es sind aber nicht immer voneinander verschiedene Nervenstämmchen, welche diese verschiedenen Entwicklungsgrade zeigen, sondern man sieht an einem und demselben Nervenstämmchen, wenn man das Glück hat, es mit seinen Verzweigungen und in einem längern Teile seines Verlaufes zu treffen (was an Serienschnitten ja immer gelingt), daß die Sonderung zwischen verändertem Nervenbündel und der umgebenden Tumormasse an verschiedenen Stellen des Verlaufes eines und desselben Nervenstammes und seiner einzelnen Zweigchen noch deutlich zu sehen ist, während an andern Stellen schon die Auflösung der lamellösen Scheide und Eindringen des Reticulums in die umgebende Tumormasse stattgefunden hat. Durch das Übergreifen des Reticulums an einzelne Stellen im Verlaufe eines und desselben Nerven in die Turmomasse, erklärt es sich auch, daß in dieser schon das gelbe Reticulum auch dort nachweisbar ist, wo das von der Tumormasse umlagerte Nervenstück noch ziemlich von der lamellösen Scheide begrenzt wird (Abb. 2).

Links von dem in Abb. 2 abgebildeten Stücke des Nervenverlaufes war unmittelbar ein anderes Stück desselben Nervenstammes zu sehen, bei dem bereits die lamellöse Scheibe aufgelöst war; das Reticulum ist aus diesem in das umgebende Gewebe hineingewuchert, und so ist es verständlich, daß auch in dem das abgebildete, noch gesonderte Nervenstück umgebenden Tumorgewebe schon Teile des Reticulums nachweisbar und zwischen den Zügen des rotgefärbten kollagenen Gewebes sichtbar sind.

Das Tumorgewebe der blauen Knoten ist gekennzeichnet durch



eine äußerst innige Durchflechtung der einzeln verlaufenden Fasern des kollagenen Gewebes mit dem Reticulum; nur hier und da finden sich, ähnlich wie im Nervenstamm selbst, einzelne stärkere Züge des kollagenen Gewebes erhalten, sonst aber ist, je tiefer ins Tumorgewebe, desto mehr das kollagene Gewebe in einzelne noch gut färbbare Fasern aufgelöst, die sich mannigfach durchkreuzen und so den Anschein eines zweiten Reticulums bilden, in dessen Lücken das echte gelb gefärbte Reticulum zu sehen ist. Während nämlich dieses letztere aus Zusammenfluß verzweigter Zellfortsätze entsteht — die Knotenpunkte mit den Kernen sind die Zellkörper —, ist das rot gefärbte scheinbare Reticulum in Wirklichkeit nur ein Flechtwerk der sich durchflechtenden isolierten Bindegewebsfasern. Die elastischen Fasern sind, wie schon von andern Autoren nachgewiesen und worauf ich auch in meiner und Ficks Histopathologie der Haut hingewiesen habe, bis auf kleine Bruchstücke verschwunden. Stellenweise ist eine Art konzentrischer Schichtung lockerer Bindegewebsfasern zu beobachten, in deren Zwischenräumen wiederum das gelbe Reticulum erscheint.



Abb. 4. Aus einem Levaditipräparate ein der Abb. 1 korrespondierender Schnitt durch ein verändertes Nervenbündel, nur ist die Auflösung der lamellösen Scheide eine vollständige, das Reticulum licht, das kollagene Gewebe dunkler, darin einige Achsenzylinder schwarz gefärbt.

Zu dem hier geschilderten Verhalten des Gewebes kommt noch in den blauen Knoten eine zweifellose Vermehrung der Blutgefäße hinzu. Bis auf wenige Gefäße, die ihre normale Wanddicke behalten haben, handelt es sich um dünnwandige Capillaren und übercapillare Gefäße ohne Adventitia und Muscularis, die ins Gewebe eingebettet sind und eine bemerkenswerte Vermehrung der Endothelzellen

zeigen. Diese springen nicht ins Lumen vor, sondern sie sind der Fläche nach vermehrt, so daß sich ihre Kerne fast zu berühren scheinen und man bei flachen Schnitten des Gefäßes oft im Zweifel ist, ob es sich wirklich um ein Stück der endothelialen Gefäßwand handelt und nicht um eine epitheliale Auskleidung irgend eines Kanals anderer Art. Doch lehrt der Vergleich mit andern Stellen, daß es sich tatsächlich um Gefäße handelt. Diese selbst sind manchmal in einer ganz ungewöhnlich großen Anzahl vorhanden. Es besteht zweifellos eine Hypertrophie eines dünnwandigen Gefäßsystems, nicht bloß was die Zahl und Länge der Röhren, sondern auch was die Wandung betrifft, nur daß die Hypertrophie der letzteren nicht zur Verengerung, sondern im Gegenteil zur Erweiterung der Gefäße führt. Hier und da findet man entsprechend den Gefäßschlingen an der Peripherie des Tumors, besonders gegen den Papillarkörper zu, leichte Vermehrung von Leukocyten, zwar nicht so reichlich, daß man von einem Leukocytenwall sprechen könnte, die aber doch andeutungsweise wallartige Anordnung zeigen.

Wenn wir die geschilderten Verhältnisse auf das klinische Bild der blauen Tumoren beziehen, so ergibt sich wohl folgendes: die weiche Beschaffenheit des Tumors ist zu erklären durch die starke Entwicklung des zarten Reticulums und das Auseinanderwerfen der kollagenen Bündel, sowie die offenbare Ansammlung von Serum in den Lücken des Reticulums. Ob eine Abnahme des kollagenen Gewebes stattgefunden hat, läßt sich schwer abschätzen. Die hernienartige Eindrückbarkeit der Tumoren läßt sich aber nicht aus der succulenten Beschaffenheit des Gewebes allein erklären, sondern dazu muß das Verhältnis des Gefäßsystems herangezogen werden. Zweifellos ist das dünnwandige vermehrte Gefäßsystem des Tumors ungemein leicht entleerbar und dadurch allein kann die Volumabnahme bei Druck erklärt werden, denn es ist kaum möglich, daß sich die in den Lücken des Netzwerks vorhandene seröse Flüssigkeit so rasch und so vollständig entleeren könnte, daß die geschilderte Volumabnahme und die rasche Wiederzunahme bei Nachlassen des Druckes damit zu erklären wäre. Auch die blaue Farbe läßt sich nur durch die Gefäßverhältnisse erklären. Sie schwindet mit der Volumabnahme durch Druck und tritt mit der Volumzunahme wieder ein. Es handelt sich um eine Farbe, die nach dem Gesetz der trüben Medien zustande gekommen ist und zwar dadurch, daß die Lichtstrahlen durch das halbdurchscheinende, trübe Medium der Tumormasse in die Tiefe gelangen und bis auf die blauen Strahlen von der Blutmasse des Tumors, als dem dunklen Hintergrund absorbiert, diese letzteren aber zurückreflektiert werden. Die derben rötlichen, weißlichen Knoten zeigen diese Erscheinung nicht, sie sind, wenn auch zum Teil noch relativ weich, nicht eindrückbar, und ihre Konsistenz zeigt alle Abstufungen bis zur fast knorpelharten. Sie sind



leichter mit dem tastenden Finger begrenzbar, sie zeigen, besonders wenn es sich um die derberen handelt, lappigen und rankenförmigen Bau, woraus sich schon schließen läßt, daß sie auch histologisch, wenn auch nicht qualitative, so doch Unterschiede des Grades gegenüber den blauen Tumoren zeigen werden.

Man beginnt die Untersuchung am zweckmäßigsten mit den kleinen miliaren und übermiliaren Knötchen, die halbkugelförmig über die Hautebene erhaben sind. Die miliaren Knötchen nehmen den Papillarkörper ein, dessen Reste durch sie zu einer dünnen Schicht ausgedehnt sind, so daß die Papillenzeichnung und die Leisten der Malpighischen Schicht zu einer fortlaufenden Linie ausgeglichen sind und die Tumormasse ganz nahe, oft bis an die Basalzellen heranreicht, bei größeren, etwa erbsengroßen ersetzen sie auch das subpapillare und das Stratum reticulare. Bei den kleinsten Knötchen sieht man gelb gefärbtes Gewebe und die kollagenen Bündel noch ziemlich gleichmäßig durcheinander gemengt, diese aber noch in der Mehrzahl. Das gelbe Reticulum ist noch nicht deutlich entwickelt, dagegen ist es in den größern, erbsengroßen Knötchen sehr deutlich zu sehen, doch reichlich von kollagenen Fibrillen durchzogen; man findet aber bereits gelbliche Gewebsinseln, auf denen das gelbe Reticulum weitaus überwiegt und einen eigentümlichen Bau zeigt. Die Kerne des Reticulums sind mit ihren Längsachsen so angeordnet, als ob sie in Linien um ein Zentrum orientiert wären, manchmal so, als ob sie Wirbellinien um einen Punkt bilden möchten, und auch die Hauptäste des Reticulums scheinen dieser Richtung zu folgen, während rotgefärbte Bindegewebsbalken der Cutis von den Seiten in die Insel hineingreifen oder umgekehrt schmale Streifen des Reticulums zwischen die derben Bindegewebszüge hineinstreichen. Bei genauem Zusehen findet man häufig als Zentralpunkt einen im Schrägschnitt getroffenen, mit Hämatoxylin gefärbten Achsenzylinder (Abb. 5). Solche Stellen findet man auch in den blauen Knoten z. B. in Abb. 2 links unten, aber sie treten nicht so schön zutage, weil

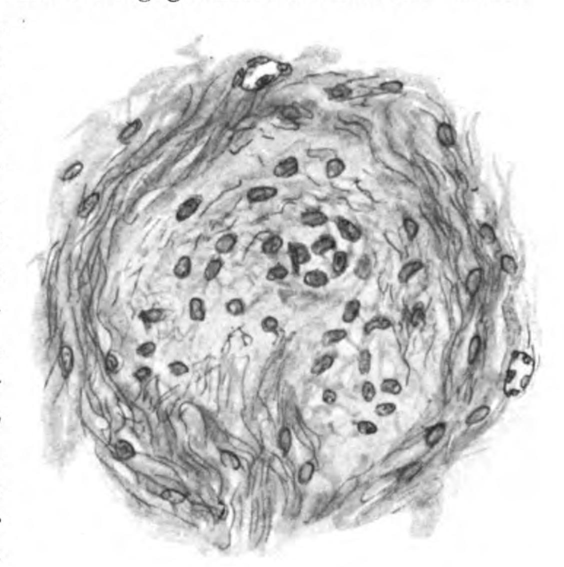


Abb. 5. Präparat aus einem kleinen, erbsengroßen, oberflächlich sitzenden Knoten, gefärbt mit modif. van Gieson-Färbung. Das Reticulum als Insel um einen zentral gelegenen, im Querschnitt getroffenen, mit Eisenhämatoxylin gefärbten Achsenzylinder angeordnet, mitten im kollagenen Gewebe.

der Gegensatz zwischen Reticulum und kollagenem Bündel im blauen Knoten wegen der viel innigeren Durchflechtung beider Gewebsarten nicht so deutlich ausgesprochen ist. Es geht hier also das Reticulum nicht vom Nervenbündel, sondern von einzeln dahinstreichenden Nervenfasern aus, was ja eigentlich selbstverständlich ist, da wir es hier im Papillarkörper mit den letzten Verzweigungen der Nerven innerhalb der Cutis zu tun haben. Ob es sich um marklose oder markhaltige Nervenfasern handelt, ist schwer zu unterscheiden, ist aber auch für das Wesen unserer Frage nicht von Bedeutung, denn von der Markscheide aus entwickelt sich der Tumor gewiß nicht, sondern nach Annahme der meisten Autoren von der Schwannschen Scheide oder den Bildungszellen des Achsenzylinders (?).

Aus dem Zuletztgesagten geht schon hervor, daß in den relativ härteren und härtesten Hautknoten das kollagene Gewebe eine stärkere Entwicklung behalten hat als in den blauen. Es handlet sich hier überall mehr um Stränge und Balken von (nach van Gieson) rot gefärbtem Bindegewebe, das den Tumor durchzieht und am Rande des Tumors eine stärkere Dichte zeigt; das umgebende Bindegewebe der Cutis erscheint einigermaßen durch den Tumor zusammengedrängt, so daß fast der Anschein einer Kapsel entsteht; auch an den Fortsätzen des Haupttumors, in deren Mitte solche Retikularinseln häufig nachweisbar sind, ist eine schärfere Begrenzung wahrzunehmen. Bei den großen, bis haselnußgroßen Knoten, die ins subcutane Gewebe hineinreichten, ist zuweilen eine Schichtung, und zwar von dem typisch lockeren, normalen subcutanen Bindegewebe und kugelschalenförmig angeordneter Tumormasse wahrnehmbar. Trotz des derben Gefüges gibt es jedoch lockere Stellen, in denen das Reticulum überwiegt, häufig im Zentrum gelegen, seltener in der Peripherie und außerdem findet man stellenweise Veränderungen im kollagenen Bindegewebe, welche auf Reizung oder Proliferation schließen lassen. Die länglichen Kerne des Bindegewebes erreichen an solchen Stellen das 3—4fache ihres Umfanges, sie sind vermehrt, das Protoplasma der Fibroblasten, denen sie angehören, wird deutlicher, die Bindegewebszwischensubstanz wird undeutlich gefasert und ordnet sich mehr gerüstförmig; auf diesen Umstand werden wir später bei Besprechung des Sarkomatöswerdens der Tumoren noch kurz eingehen.

In dieser Beziehung sind auch die Hautgebilde von Interesse, die wir unter Punkt 4 angeführt haben. Diese dunkel pigmentierten, zuweilen plattenförmig erhabenen, großen, naeviformen Geschwülste, deren einzelne sich derber, andere ziemlich weich anfühlen, waren in drei unserer Fälle besonders schön entwickelt und sind schon von Lier in dem oben erwähnten Fall meiner Abteilung makroskopisch beschrieben worden. Einer dieser Tumoren saß in der Ohrmuschel,



er durchdrang mit seiner weichen Masse den Ohrknorpel von einer Seite zur andern. In 2 andern Fällen waren die Tumoren auf dem Stamm und den Extremitäten und an ihnen habe ich den histologischen Bau untersucht. Es handelt sich wohl ursprünglich um härtere, behaarte „Naevi" im Sinne der Dermatologen. Wenn man die Peripherie des einen, beiläufig kronengroßen Exemplares, das ich der Untersuchung unterworfen habe, genau betrachtet, so findet man außer Pigmentierung der Epidermis und Pigmentzellen im Papillarkörper noch stärkere Entwicklung der Haarbälge und des Bindegewebes der Cutis. In den mittleren zwei Dritteln findet man aber schon das Cutisgewebe mannigfach verdrängt und durchwachsen von charakteristischer Tumormasse, in dieser dieselben Veränderungen an den Nervenbündeln, wie an andern Tumoren, nur fehlt auch selbst die schwache Abgrenzung der Tumormasse, die wir an den blauen Tumoren wahrnehmen, sondern es ist ein ganz unregelmäßig infiltrierendes Wachstum, das sich in die Subcutis erstreckt, sich hier streifenförmig, scheidewandförmig zwischen die Fettläppchen fortsetzt und diese umwächst und auch zwischen die Fettzellen hineinwuchert, so wie es im Falle Liers offenbar den Netzfaserknorpel des Ohrs durchwachsen hat. Die Arterien, Venen und Nerven des subcutanen Gewebes sind von ihr eingescheidet, so zwar, daß die Nervenscheide häufig vollständig erhalten ist, die Venen aber so vollständig umlagert sind, daß die Adventitia durch Tumorgewebe ganz durchsetzt ist und dieses bis in die Muscularis hineinreicht. Das Nervenbündel selbst ist häufig völlig intakt, und der Querschnitt der Nerven zeigt die „mitrailleusenähnliche" Zeichnung, Nervenröhre neben Nervenröhre gedrängt, alle mit ihren Achsenzylindern und Schwannschen Scheiden, so daß man auf den ersten Anblick annehmen könnte, der Tumor ginge von dem interstitiellen und adventitiellen Gewebe der Gefäße aus. Bei genauer Untersuchung findet man jedoch, besonders wenn man Serienschnitte durchsieht, auch typisch veränderte Nervenstämmchen, von denen das gelbe Reticulum ausgeht, und in dem lockeren subcutanen Gewebe gibt es davon die allerschönsten Bilder, weil es hier nicht durch die groben Bindegewebszüge des eigentlichen Cutisgewebes verdeckt und in der Entwicklung behindert wird.

Epitheliale Bildungen.

Daß die Talgdrüsen, zum Teil auch die Schweißdrüsen, neben Druckatrophie von seiten des Tumors, an andern Stellen Erscheinungen von Hypertrophie, sowohl was ihre Zahl, als ihre Mächtigkeit betrifft, darbieten, ist seit langem bekannt. Ich finde diese Erscheinungen der Hypertrophie besonders in dem tumorbegrenzenden Gewebe und zwischen zwei benachbarten Tumoren oder in ganz jungen, noch kleinen Tumoren. Die Talgdrüsen waren vergrößert, ihre Läppchen vermehrt, das zuge-



hörige Haar zeigte mannigfache lappige Wucherungen der Haarscheide; was ich aber bisher in der Literatur nicht verzeichnet fand, sind baumförmige epitheliale Bildungen, die sich an die Follikelmündungen anschließen und an Bilder aus der frühen Entwicklung der Talgdrüsen erinnern, so daß man sie wohl als Anlagen für postfötale Neubildung von Talgdrüsen ansehen kann. Solche hypertrophische Follikel werden von wachsenden Tumoren — diese scheinen von den Drüsennerven auszugehen — umgriffen, dann aber später unter dem Wachstum des Tumors atrophisch, wobei die Mündungen allein erhalten bleiben können. Ein eigentümliches Verhalten bieten die Schweißdrüsen dar, ungewöhnlich große Knäuel legen sich oft von unten an den Haartalgdrüsenfollikel an und münden in dessen Nähe, als ob sie zu dem Haarbalgfollikel gehören würden. Dieses Verhalten war besonders schön in jenen follikulären Knötchen zu sehen, die ich unter Punkt 5 angeführt habe. Ein Schnitt durch diese hanfkorngroßen, in regelmäßigen Abständen über den Stamm verteilten Knötchen von normaler Hautfarbe, zeigte Gruppen von 2—3 Haaren, die in einem gemeinsamen, cystenförmig erweiterten, mit geschichteten Hornzellen erfüllten Trichter münden. Ihre Struktur war regionenweise verschieden; während sie an gewissen Stellen nichts anderes als das eben geschilderte Verhalten zeigten, war bei andern an jedes Knötchen ein mächtig entwickelter Schweißdrüsenkörper angeschlossen, der in der Nähe des Haarbalgtrichters oder in seinen obersten Anteil einmündete, und auch zwischen den Follikeln waren die mittleren und unteren Anteile der Cutis von einer fast adenomatös aussehenden Masse von Schweißdrüsenknäueln erfüllt. In einem unserer Fälle, den wir nicht selbst histologisch zu untersuchen Gelegenheit hatten, wurde ein Adenom von pathologisch-anatomischer Seite festgestellt. Mit diesem Befund stimmt auch der zuletzt von Nobl hervorgehobene Zusammenhang der Recklinghausenschen Hauttumoren mit Adenoma sebaceum Pringle, richtiger Naevus sebaceus überein. Auch da finden sich als wesentliche Bestandteile eine Vergrößerung und Vermehrung der Talgdrüsen neben stärker entwickeltem Bindegewebsstroma.

Die Pigmentierungen.

Die histologischen Untersuchungen der flachen Pigmentflecke, sowohl der einseitig, zoniform angeordneten als der symmetrischen und gleichmäßig verteilten Ephelidenformen ergibt Pigmentierung der Epidermiszellen, besonders stark der Basalzellen, reichliche Entwicklung von Melanoblasten (Melanoforen) im Papillarkörper und auch noch darunter, deutlich um die Gefäße angeordnet. Die Pigmentierungen treten am besten an Methylenblaupräparaten und bei Malloryfärbung zutage. Ein interessantes Verhalten ergibt sich dort, wo sich die



Tumormasse der Epidermis nähert oder sie erreicht. Dort schwindet das Pigment sowohl in der Cutis als in der Epidermis.

Hinsichtlich der Zugehörigkeit der Pigmentzellen sind die Meinungen der Forscher auf den verschiedenen Gebieten, in welche die Frage des Pigments hineingehört, noch nicht völlig geklärt. Ich stand und stehe heute noch auf dem Standpunkt, der die Melanoblasten der Cutis für Abkömmlinge des mittleren Keimblattes hält. Die verzweigten Pigmentzellen der Epidermis habe ich in meinen allerersten Arbeiten 1884 und 1885 bei den Amphibien, später auch in den breiten Kondylomen, trotz ihrer verzweigten Gestalt, für autochthone Elemente der Epidermis gehalten, später aber glaubte ich auf Grund weiterer Untersuchungen, sie als aus dem mittleren Keimblatt eingewachsen halten zu müssen. Andere Autoren vertreten die Ansicht, daß die Melanoforen nur Bildungen der Epidermis seien und in die Cutis eingewandert wären. Erst in letzterer Zeit nähert man sich wieder der von mir vertretenen Anschauung, sowohl von dermatologischer als auch von morphologischer Seite (A. Fischel und Schmidt), daß die Melanoforen der Cutis Bildungen des mittleren Keimblattes seien und nur die der Epidermis von allem Anfang an dem äußern Keimblatt angehören. Übrigens ist man jetzt geneigt, auch einer Anschauung näherzutreten, die ich bezüglich des Retina-Epithels schon längst vertreten habe, nämlich, daß die Spezifität der Abkömmlinge der einzelnen Keimblätter nicht bis aufs äußerste durchhält, daß dort, wo Abkömmlinge verschiedener Keimblätter in innigere Beziehungen treten, diese aufhört und selbst Umwandlungen des einen in die des andern stattfinden könnten.

Allgemeine Betrachtungen.

Das im letzten Absatz hinsichtlich der pigmentierten Zellen Ausgeführte leitet mich zur Frage nach dem Ursprung der Tumorelemente bei der Recklinghausenschen Krankheit. Die von Verocay ausführlich begründete Anschauung, daß die spezifischen Elemente der Hauttumoren bei Morbus Recklinghausen ektodermalen Ursprungs sind, stützt sich wesentlich auf Untersuchung von Neurofibromen im Verlaufe der großen Nervenstränge außerhalb des Hautorgans. Bekanntlich vertritt Verocay, wie ich glaube mit Recht, die Ansicht, daß die charakteristischen Zellen des Tumorgewebes Abkömmlinge des Ektoderms sind, und zwar ein neurogenes Gewebe seien. Die Bilder der Geschwülste wären entweder die die Nerven zusammensetzenden Zellen selbst, die Zellen der Schwannschen Scheide, oder embryonale ektodermale Zellen, die nicht zum Aufbau des Nervengewebes verwendet wurden. Verocay hält den ganzen Prozeß für eine kongenitale Systemerkrankung, die zurückzuführen ist auf eine embryonale Entwicklungsstörung der spezifischen Elemente des Nervensystems, welche Zellen betroffen haben kann, die fähig sind, Gan-



glien-, Glia- und Nervenfaserzellen zu liefern (Neurogliocyten Helds oder A. Kohns Neurozyten). Wenn jene Tumoren, in denen diese Elemente doch bis zu einem gewissen Grade eine Differenzierung erfahren haben, so daß der Tumor aus, wenn auch nicht völlig ausgebildeten Nerven- und Ganglienzellen besteht, ausgereifte Neurome genannt werden, werden solche Tumoren, bei denen die Entwicklung der Bildungszellen nicht weiter vorgeschritten ist, als unausgereifte Neurome (Pick und Bielschowski) bezeichnet. In den Tumoren der großen Nerven wurden solche unausgereifte Neurome neben ausgereiften gefunden, so besonders von Novicki und Orzechovski. Zu den unausgereiften gehören nach Kyrle auch eigentümliche Tumoren in einem von ihm beschriebenen Fall, der aber nach der klinischen Seite hin, wie Kyrle selbst angibt, nicht zu Morbus Recklinghausen gehört. Es gehört dazu auch die Sclerosis tuberosa des Gehirns (Verocay, Novicki, Orzechowski u. a.), die bei Morbus Recklinghausen in einer Reihe von Fällen gefunden wurde. Die extrakutanen Neurome kommen sowohl innerhalb der knöchernen Kapsel des zentralen Nervensystems als auch außerhalb derselben vor. In zweien unserer Fälle wurden Tumoren der Sella turcica mit Störungen der innern Sekretion nachgewiesen, darüber später. Tumoren der großen Nervenstämme beobachteten wir in einem Falle, wo innerhalb des Musculus vastus sich ein fast faustgroßer Tumor abtasten ließ und sich nach außen vorwölbte, bei dessen Beklopfen nicht bloß eine Zuckung in der Oberschenkelmuskulatur im Sinn der Streckung erfolgte, sondern auch reflektorisch eine Mitzusammenziehung der Bauchmuskulatur dieser Seite eintrat. Von Novicki und Orzechovski u. a. wurden in solchen Tumoren Nervenfasern und Ganglienzellen nachgewiesen.

Wenn ich nun das zusammenfasse, was ich auf Grund meiner Untersuchungen hinsichtlich der Morphologie aussagen kann, so wäre es folgendes: den Hauptbestandteil der Hauttumoren bildet ein vom kollagenen Gewebe morphologisch und tinktoriell verschiedenes Reticulum, das in den Nervenstämmen der Haut mit der Zeit das eigentliche Nervengewebe verdrängt bzw. zusammendrängt, so daß die Nervenfasern bis auf eine geringe Anzahl verschwinden. Sie sind am besten dort erhalten, wo das kollagene Bindegewebe noch in größerer Menge vorhanden ist und wo das Reticulum, das ich ohne weiters als ein neurogenes bezeichnen möchte, die lamellöse Nervenscheide noch nicht aufgelöst hat. Langsam wächst an verschiedenen Stellen das neurogene Reticulum in die umgebende Cutis, die kollagenen Bündel der Cutis teils zusammendrängend, teils auseinanderwerfend; wo die Tumoren im Papillarkörper oder nahe demselben ihren Ursprung nehmen, sind es allem Anschein nach die einzeln verlaufenden marklosen und markhaltigen Nervenfasern, von denen die Neubildungen, diese neurogenen Reticulums, ausgehen.



Ich glaube die Frage nach dem Zugrundegehen von Nervenfasern bejahend beantworten zu können, weil an einem Querschnitt von Nerven, deren lamellöse Scheide noch erhalten war und die ihrer Größe nach im Vergleich zu den erhaltenen Nerven desselben Präparates 80—100 Achsenzylinder enthalten müßte, deren nur 8—9 gezählt werden konnten. Das ist selbst bei einer Fehlergrenze, wenn etwa die eine oder die andere Faser unbeachtet geblieben wäre, wohl ein nicht zu bezweifelnder Beweis dafür, daß Nervenfasern zugrunde gegangen seien. Es wäre nun zu erwarten, daß die Hautsensibilität Störungen erlitten haben müßte. In der Tat sind schon von älteren Autoren eine Stumpfheit und eine deutliche Herabsetzung der Sensibilität der größeren Tumoren gegen die verschiedenen Reizqualitäten berichtet worden. Auch ich habe in einem sehr ausgedehnten Falle dies finden können. So wurde z. B. „Stich" immer mit der Angabe „heiß" beantwortet. Bei kleinern Tumoren ist dieser Ausfall, wie dies zu erwarten war, nicht deutlich, erstens wohl deshalb, weil ja die Nervenfasern nicht in dem Maße zugrunde gegangen sind wie bei den großen und weil eine kollaterale Innervation leichter möglich ist.

Die Elemente des Mesoderms spielen aber durchaus nicht eine ausschließlich passive Rolle; ich habe schon in der Beschreibung der blauen Knoten auf Zunahme der Gefäße und die Vermehrung ihrer Endothelzellen, also zweifellos von Elementen des Mesoderms, hingewiesen. In der Beschreibung der derben Knoten machte ich auf manche Stellen aufmerksam, in denen eine Vergrößerung und eine Vermehrung der Fibroblasten unverkennbar mit einer Entfaserung der kollagenen Substanz bei erhaltener Farbstoffaufnahme einherging. Auch die Häufung von Leukocyten an dieser Stelle, die ich nur kurz erwähnen will, sowie die bei den blauen Tumoren erwähnte Leukocytenanhäufung spricht auch für einen formativen Reiz im Bereiche der mesodermalen Elemente. Und vollends sprechen dafür jene Fälle, in welchen sich nachweisbar einzelne Tumoren in Sarkome umgewandelt haben. Solches wird in der älteren Literatur (Recklinghausen und auch in der neueren von Jakobson) berichtet. In unserem Falle, bei dem nachweislich Heredität (darüber später) bestanden hat, war ein mit dem Processus xiphoideus sterni zusammenhängender schmerzhafter Tumor zu finden, der seit längerer Zeit bestand. Teile des so weit als möglich exstirpierten Tumors (er ließ sich schwer begrenzen) zeigen den Bau eines auch von Kollegen Prof. Erdheim festgestellten Spindelzellensarkoms, durchsetzt von einer großen Anzahl ungewöhnlich großer, vielkerniger Riesenzellen (Sarkomriesenzellen) und fast ebenso großer, mit geblähten großen Kernen versehener Zellformen. Daß eine Neigung zu dem auch für die Sarkome charakteristischen infiltrativen Wachstum besteht, haben wir an den naeviformen Tumoren gezeigt. Ich kann natür-



lich in dem einen nur in vivo beobachteten Falle die Frage nach dem Ursprunge der Sarkomzellen nicht beantworten. Ob vielleicht die beiden Zellarten verschiedenen Ursprungs sind, und wie das infiltrative Wachstum neurogener, also ektodermaler Elemente sich bei der Bildung der Sarkome beteiligt, jedenfalls ist es ein Problem, dem erhöhte Aufmerksamkeit zuzuwenden sein wird.

Was die Auffassung der Hauttumoren als Systemerkrankung oder wie Meirowsky neuerdings annimmt, als Erkrankung des Keimplasmas betrifft, so möchte ich mich schon mit Rücksicht auf die Heredität und auf die Fälle, wo die Erkrankung deutlich zoniform ist, für die Meirowskysche Ansicht aussprechen, während die Erscheinungen an den andern als dem Hautgewebe teils durch die Entwicklung der Tumoren selbst, also atrophisch bedingt sein dürfte teils durch die Zerstörung von mit innerer Sekretion ausgestatteten Organen, wie Hypophyse, Nebenniere (Pankreas) dystrophisch entstanden sein dürften. Zu dem von Lier beobachteten Fall möchte ich noch folgendes erwähnen: in einem zweiten Falle unserer Abteilung fanden sich bei der Röntgenaufnahme im Zentrum der Sellavertiefung ein bis zwei kalkdichte, unscharf konturierte Schatten von Hanfkorngröße, welche nach dem Befund des Röntgeninstitutes Prof. Holzknecht kaum auf Hineinprojizierung der Juga cerebralia zurückzuführen sind; es dürfte sich vielmehr um einen Verkalkungsprozeß im Bereich der Hypophyse handeln[1]). Der Patient, 30 Jahre alt, zeigt Schiefschädel mit hydrocephalem Charakter, Fehlen der pneumatischen Räume der Stirne, weiblichen Behaarungstypus des Genitale, fehlende Behaarung des Gesichts, der Achselhöhlen und Adipositas. Dystrophische Störungen infolge von Hypophysenverdrängung durch Neurome wurden außer von Lier auch von Wolfsohn und Markuse, aus der Klinik Arning, von Castra (Akromegalie) und in der letzten Zeit auch von Pulay beschrieben, Hypernephrom außerdem auch von Saalmann.

Was die Heredität betrifft, möchte ich noch folgendes mitteilen: auf meiner Abteilung wurde folgender Fall von Heredität beobachtet, in welchem zweifellose Neurofibromatose bei der Großmutter, einem ihrer Söhne und einer Tochter unter 9 Kindern der betreffenden, sowie einem Sohne dieser Tochter auftrat; direkt beobachtet wurden die 2. und 3. Generation, von der ersten Generation wurde eine ziemlich genaue Beschreibung geliefert. Auffallend war, daß alle drei von uns gesehenen Mitglieder Tumoren des Gesichtes bzw. des Augenlides zeigten, also eine gewisse Ähnlichkeit untereinander gegenüber andern Fällen darboten. Bei dem Sohne (2. Generation) wurde das oben er-

[1]) Nachtrag bei der Korrektur. In der allerletzten Zeit konnte ich bei einem neuen typischen Fall von Neurofibromatose in einem Tumor der Augenbrauengegend Osteombildung nachweisen.



wähnte Sarkomatöswerden des Tumors beobachtet, das Enkelkind wurde früher an der Augenklinik Prof. Fuchs wegen Hydrophthalmus operiert (Iridektomie).

Wie in fast allen Fällen ist die Krankheit nicht bei der Geburt aufgetreten, sondern in einem spätern Zeitpunkt, bei einzelnen unserer Kranken erst nach der Pubertät.

Daran möchte ich einen Fall anschließen mit einseitigem Pigmentnaevi und Polymastie, der Heredität aufwies und welcher mit den Formes frustes in Verbindung gebracht werden müßte. Der Kranke hatte eine von der Pectoral- bis in die Inguinalgegend reichende, teils diffuse, teils aus Flecken bestehende Pigmentierung, welche die ganze rechte Seite einnahm und besonders vorne scharf an der Mittellinie aufhörte, daneben eine überzählige Brustwarze in der rechten seitlichen Oberbauchgegend über dem Rippenbogen. Die gleichen Pigmenterscheinungen hatten, nach Angabe des Patienten, die Schwester und auch die Mutter.

Wenn ich nun meiner Meinung Ausdruck geben soll, für welche Anschauung die von mir beobachteten Tatsachen sprechen, ob für die Systemerkrankung oder für eine dystrophische Störung infolge von Funktionsausfall endokriner Drüsen, so möchte ich mit Rücksicht auf die Anordnung der Pigmentierung und der Tumoren, Histologie derselben im Zusammenhang mit den Hypertrophien der Anhangsgebilde der Haut, mich der Meirowskyschen Anschauung anschließen, daß die Ursache der Neurofibromatosis weit zurückreicht in das Keimplasma wie bei den Naevis (siehe Meirowsky), daß jedoch die dystrophischen Störungen als sekundär aufzufassen sind, bedingt durch die Verdrängung des sezernierenden Parenchyms endokriner Drüsen seitens der darin oder in der Nachbarschaft sich entwickelnden neurogenen Tumoren.

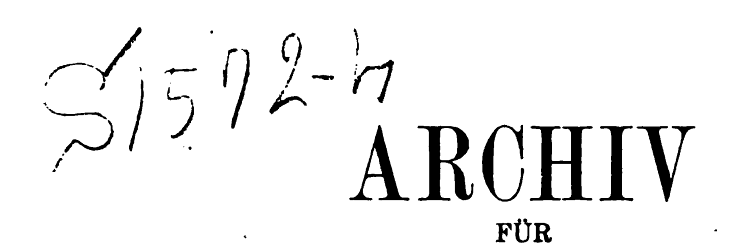
Literatur.

Raumersparnishalber verweise ich für die neuere Literatur auf das Literaturverzeichnis in den Arbeiten von Lier, Kyrle und Meirowsky, für die ältere Literatur auf die beiden zusammenfassenden Darstellungen von Adrian, für die älteste auf die Recklinghausensche Monographie. — Adrian, Beitr. z. klin. Chir. **31**, H. 1. — Ders., Die multiple Neurofibromatose 1903. — Corning, Dtsch. med. Wochenschr. 1916. — Jakobson, Diss. Breslau. 1912. — Kyrle, Dermatol. Zeitschr. **24**, H. 4. — Lier, Zeitschr. f. klin. Med. **80**, H. 3 u. 4. 1914. — Meirowsky, Über die Entstehung der sog. kong. Mißbildungen der Haut. 1919. — Nobl, Verhandlungen der Wien. dermatol. Ges. 1917. — Pulay, Demonstration in der Sitzung d. Ges. d. Ärzte in Wien. — Saalmann, Virchows Archiv **240**, H. 3.



Autorenverzeichnis.





ARCHIV FÜR DERMATOLOGIE UND SYPHILIS

BEGRÜNDET VON H. AUSPITZ UND F. J. PICK

UNTER MITWIRKUNG VON

HERAUSGEGEBEN VON

J. JADASSOHN-BRESLAU UND **W. PICK**-TEPLITZ-SCHÖNAU

ORIGINALIEN

130. BAND

MIT 92 TEXTABBILDUNGEN

(AUSGEGEBEN AM 31. MÄRZ 1921)



BERLIN

VERLAG VON JULIUS SPRINGER

1921

Preis M. 158.—



Das

„Archiv für Dermatologie und Syphilis“

erscheint nach Maßgabe des eingehenden Materials zwanglos in einzeln berechneten Heften, deren 6 einen Band von etwa 30—40 Druckbogen bilden. Das Mitarbeiterhonorar beträgt M. 40.— für den Druckbogen. Jeder Verfasser erhält auf Bestellung bis 60 Sonderabdrucke seiner Arbeit unentgeltlich, die weiteren gegen Berechnung.

Manuskriptsendungen wolle man richten an:

Herrn Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Jadassohn, Breslau, Leerbeutelstraße 1,

oder an

Herrn Privatdozent Dr. W. Pick, Teplitz-Schönau, Mühlstraße 2.

Im Interesse der unbedingt gebotenen Sparsamkeit wollen die Herren Verfasser auf knappste Fassung ihrer Arbeiten und Beschränkung des Abbildungsmaterials auf das unbedingt erforderliche Maß bedacht sein.

Die Verlagsbuchhandlung.

ARCHIV
FÜR
DERMATOLOGIE UND SYPHILIS

BEGRÜNDET VON H. AUSPITZ UND F. J. PICK

UNTER MITWIRKUNG VON

ALMKVIST-STOCKHOLM, **AMICIS**-NEAPEL, **BETTMANN**-HEIDELBERG, **BLASCHKO**-BERLIN, **BOAS**-KOPENHAGEN, **BRUCK**-ALTONA, **BRUHNS**-BERLIN, **BUSCHKE**-BERLIN, **CEDERCREUTZ**-HELSINGFORS, **CRONQUIST**-MALMÖ, **DOHI**-TOKIO, **EHLERS**-KOPENHAGEN, **FABRY**-DORTMUND, **FREUND**-WIEN, **FRIEBOES**-ROSTOCK, **GALEWSKY**-DRESDEN, **GIOVANNINI**-TURIN, **GROSZ**-WIEN, **GROUVEN**-HALLE, **HAMMER**-STUTTGART, **HARTTUNG**-BUNZLAU, **HAUCK**-ERLANGEN, **HELLER**-BERLIN, **HEUCK**-MÜNCHEN, **HOCHSINGER**-WIEN, **JANOVSKY**-PRAG, **JESIONEK**-GIESSEN, **JOSEPH**-BERLIN, **JULIUSBERG**-BRAUNSCHWEIG, **KLOTZ**-NEW YORK, **KOPYTOWSKI**-WARSCHAU, **KRZYSZTALOWICZ**-KRAKAU, **KUZNITZKY**-BRESLAU, **KYRLE**-WIEN, **LEDERMANN**-BERLIN, **LEWANDOWSKY**-BASEL, **LINSER**-TÜBINGEN, **LIPSCHÜTZ**-WIEN, **LUITHLEN**-WIEN, **LUKASIEWICZ**-LEMBERG, **MAJOCCHI**-BOLOGNA, **MATZENAUER**-GRAZ, **MAZZA**-MODENA, **MEIROWSKY**-KÖLN, **MERK**-INNSBRUCK, **NOBL**-WIEN, **OPPENHEIM**-WIEN, **PHILIPPSON**-PALERMO, **PINKUS**-BERLIN, **REENSTIERNA**-STOCKHOLM, **REYN**-KOPENHAGEN, **RIECKE**-GÖTTINGEN, **RILLE**-LEIPZIG, **ROSENTHAL**-BERLIN, **ROST**-FREIBURG, **RUSCH**-WIEN, **SCHÄFFER**-BRESLAU, **SCHERBER**-WIEN, **SCHÖNFELD**-GREIFSWALD, **SCHUMACHER II**-AACHEN, **SCHÜTZ**-FRANKFURT A. M., **SEIFERT**-WÜRZBURG, **SPIETHOFF**-JENA, **STERN**-DÜSSELDORF, **TÖRÖK**-BUDAPEST, **TOMASCZEWSKI**-BERLIN, **TOUTON**-WIESBADEN, **ULLMANN**-WIEN, **VIGNOLO-LUTATI**-TURIN, **VÖRNER**-LEIPZIG, **VOLK**-WIEN, **VOLLMER**-KREUZNACH, **WAELSCH**-PRAG, **v. WATRASZEWSKI**-WARSCHAU, **WECHSELMANN**-BERLIN, **WINKLER**-LUZERN, **WINTERNITZ**-PRAG, **v. ZEISSL**-WIEN, **ZINSSER**-KÖLN

UND IN GEMEINSCHAFT MIT

ARNDT BERLIN, **ARNING** HAMBURG, **BLOCH** ZÜRICH, **CZERNY** BERLIN, **EHRMANN** WIEN, **FINGER** WIEN, **HERXHEIMER** FRANKFURT A. M.

HOFFMANN BONN, **KLINGMÜLLER** KIEL, **KREIBICH** PRAG, **v. NOORDEN** FRANKFURT A. M., **RIEHL** WIEN, **SCHOLTZ** KÖNIGSBERG

VEIEL CANNSTADT, **ZIELER** WÜRZBURG, **v. ZUMBUSCH** MÜNCHEN

HERAUSGEGEBEN VON

J. JADASSOHN-BRESLAU UND **W. PICK**-TEPLITZ-SCHÖNAU

ORIGINALIEN

130. BAND

MIT 92 TEXTABBILDUNGEN



BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1921

Druck der Spamerschen Buchdruckerei in Leipzig

Inhaltsverzeichnis.





Zur Frage der Polymyositis (Dermatomyositis)[1].

Von

Th. Fahr.

(Aus dem Pathologischen Institut des Allg. Krankenhauses Hamburg-Barmbek.)

Mit 7 Textabbildungen.

Durchmustert man die allmählich ganz ansehnlich gewordene Literatur über Polymyositis, so begegnet man nicht selten der Einsicht, daß unter dieser Bezeichnung nicht nur ätiologisch, sondern auch pathogenetisch verschiedenartige Dinge zusammengebracht worden sind. Schon Waetzold machte darauf aufmerksam, daß die in der Literatur mitgeteilten Fälle nicht von allen Autoren gleichmäßig klassifiziert, daß Fälle, die von den einen als typisch bezeichnet, von anderen als atypisch aufgefaßt werden. Jedenfalls unterliegt es keinem Zweifel, daß eine ganze Anzahl der bis jetzt als Polymyositis oder Dermatomyositis veröffentlichten Fälle eine völlige Gleichstellung mit dem von Wagner, Unverricht und Hepp ursprünglich gezeichneten Bilde, das wegen seiner auffallenden klinischen Ähnlichkeit mit der durch Trichinen bedingten Muskelerkrankung nach dem Vorgang von Hepp auch als Pseudotrichinose bezeichnet wird, nicht gestatten. Wir sehen dementsprechend bei verschiedenen Autoren das Bestreben, eine Sichtung der in der Literatur mitgeteilten Fälle vorzunehmen.

So vertritt Strümpell die Meinung, daß man von der echten Polymyositis die bakteriell-septischen, zur Eiterung tendierenden Fälle prinzipiell trennen müsse. Bei der echten Polymyositis unterscheidet er dann wieder eine primäre und eine sekundäre Muskelveränderung, welche letztere im Anschluß an andere Krankheiten auftritt, wobei er nicht nur an eine Folgeerscheinung von primären Erkrankungen des Nervensystems, sondern auch an eine Abhängigkeit von akuten Infektionskrankheiten denkt.

Auch Lorenz trennt scharf die zur Eiterung tendierenden Formen von der nichteitrigen Polymyositis und unterscheidet bei der letzteren die Dermatomyositis und die Polymyositis haemorrhagica.

[1]) Die Fertigstellung der farbigen Abbildungen erforderte längere Zeit, infolgedessen ist die Abhandlung nicht in der alphabetischen Reihenfolge der anderen, sondern erst an dieser Stelle aufgenommen worden.



Edenhuizen unterscheidet 4 Gruppen:

1. Selbständige Erkrankung des Muskelsystems mit unklarer Ätiologie (Hepp, Wagner u. a.).

2. Kombination von Haut- und Muskelerkrankung (Dermatomyositis (Unverricht, Löwenfeld).

3. Eigenartiger Symptomkomplex einer septischen Erkrankung (A. Fränkel, Buß u. a.).

4. Teilerscheinung der Polyarthritis (Herz, Risse u. a., denen sich Edenhuizen selbst für ihren eigenen Fall anschließt).

Gegenüber dieser Trennung in verschiedene Gruppen vertritt A. Fränkel die Meinung, „daß ein nicht unbeträchtlicher Teil, ja sehr wahrscheinlich die Mehrzahl aller bisher unter diesem Namen" — (Dermatomyositis resp. Polymyositis) — „beschriebenen Krankheitsfälle ihrer Entstehung nach zu den bakteriellen Infektionskrankheiten zu zählen sind". Die 3 Fälle, die er selbst mitteilt, sind seiner Meinung nach nur äußerlich verschiedene Formen septischer, durch Streptokokkeneinwanderung verursachter Infektion, bei denen die Einwirkung der Spaltpilze teils ausschließlich auf einen großen Teil der Körpermuskulatur und Haut, teils zugleich auf letztere Gewebe und die Gelenke stattgefunden hat. Die gegenteilige Meinung anderer Autoren führt er darauf zurück, daß die früheren Fälle bakteriologisch nicht genau genug untersucht worden sind.

Fränkel hat sich Buß und neuerlich vor allem Mayesima angeschlossen, der soweit geht, zu erklären, daß zwischen eitriger und nichteitriger Polymyositis kein prinzipieller Unterschied besteht.

Diese Auffassung kann ich nicht teilen, und ich möchte, ehe ich weiter gehe, zunächst einen Fall mitteilen, den ich selbst beobachtet habe und der mir Veranlassung gibt, zu der Frage das Wort zu nehmen.

M. 36 Jahre, weibl. Mit 12 Jahren Drüsenoperation am Halse, von Kinderkrankheiten Masern. Mit 19 Jahren 8—14 Tage lang mit Schmerzen in Füßen und Knien erkrankt, keine Gelenkschwellung, später gesund. Vor 2—3 Jahren beginnende Gelenkbeschwerden an Zeigefinger und Daumen rechts. 3 normal verlaufene Geburten, eine Fehlgeburt. Regelmäßig menstruiert, letzte Menses vor 8 Tagen. Seit Januar 1915 plötzliche Anschwellung der oberen und unteren Augenlider, die auf Kamillenumschläge wieder zurückgehen, solche Anschwellungen sollen dann in der nächsten Zeit noch wiederholt aufgetreten sein. Ende April entwickelte sich eine Schwellung der beiden Unterarme, dabei bestanden Schmerzen in den Knien, Ellenbogen und Oberarmen, sie kann mit den Händen nicht mehr fassen; fühlt sich kraftlos in den Armen und kommt deshalb am 26. Mai 1915 zur Aufnahme ins Allgemeine Krankenhaus Barmbek auf die Abteilung von Prof. Luce, dessen Freundlichkeit ich die klinischen Notizen des Falles verdanke.

Patientin wird in ziemlich verwahrlostem Zustand aufgenommen, obere und untere Augenlider ödematös geschwollen, Augenlider und Conjunctiven gerötet.

Starker Foetor ex ore. Gebiß defekt. Zunge belegt. Kein Fieber. Grobe Kraft beider Hände herabgesetzt, an beiden Unterarmen trockene Ekzeme, Körper



schwitzt stark, fühlt sich fettig an. An fast sämtlichen Fingergelenken bei Bewegungen Reiben.

I. Ton an der Herzspitze unrein, im übrigen hat die Untersuchung der inneren Organe und des Nervensystems völlig negatives Ergebnis. Wa. negativ. Blutdruck 165/105. Urin frei.

In den nächsten Tagen ändert sich der Herzbefund insofern, als an der Spitze ein lautes systolisches Geräusch auftritt; die Töne sind laut und paukend, die Aktion regelmäßig. Temperatur bisweilen leicht erhöht, meist ist die Patientin fieberfrei. Bewegungsstörungen in Schulter- und Ellenbogen-, Hüft- und Kniegelenken; Handgelenk mäßig behindert, einzelne Fingergelenke beiderseits, speziell das Grundgelenk des rechten Zeigefingers zeigen Verdickungen und Schmerzhaftigkeit, die Haut über den mesiten Fingerknöcheln ist atrophisch und teilweise etwas schuppend.

In den nächsten Wochen bis zum 1. Juli 1915 nimmt die Schwellung des Gesichts allmählich zu, es treten heftige Schmerzen in beiden Beinen auf, und Anfang Juli entwickeln sich dann auch an Armen und Beinen starke Ödeme. Patientin fühlt sich sehr matt. Ton an der Herzspitze unrein, Töne an der Basis paukend. In den Arm- und Kniegelenken bei Bewegung erhebliche Schmerzen. Blutdruck steigt auf 176[1]). Augenhintergrund normal. Temperatur leicht erhöht, zwischen 37 und 38°. Bis zum 1. September nehmen die Ödeme dauernd zu, erstrecken sich auch auf den Rücken und den ganzen Körper, Arme und Beine können nicht mehr spontan bewegt werden.

Im Urin tritt etwas Eiweiß auf, im Sediment Leukocyten und Cylinder. In den nächsten Wochen nehmen die Ödeme immer noch zu, es entsteht Kieferklemme, die Temperatur geht wieder unter 37°. Unter den Erscheinungen der Herzinsuffizienz tritt am 20. Oktober 1915 der Tod ein.

Sektion Nr. 885/15. 1,56 m lang, 53,7 kg schwere Frau. Überall am Körper bestehen sehr starke Ödeme, die dadurch bemerkenswert sind, daß sich die Haut auffallend prall anfühlt. Die Körpermuskulatur namentlich an der Brust ist sehr blaß, von graugelb-bräunlicher Farbe, vielfach, besonders im Gebiet der Deltoidei und Intercostales direkt von fischfleischähnlichem Aussehen, vielfach durchsetzt von zahlreichen kleineren und größeren bräunlichen Blutungen. An der Synovia der Kniegelenke finden sich leichte Usuren und stellenweise sulzige Verdickungen. In der Brusthöhle 600, in den Pleurahöhlen je etwa 50 ccm seröser Flüssigkeit. Herzklappen glatt und zart, Muskulatur blaß, sonst ohne besondere Veränderungen; Lungenödem; bronchopneumonische Herde im rechten Unterlappen. Tracheitis. Bronchitis. Milz vergrößert (15 : 9 : 4,5), morsch, schmutzigbräunlich, Zeichnung undeutlich. Mesenterialdrüsen leicht geschwollen. Leichte Fettleber, geringe Enteritis, übrige Bauchorgane ebenso wie das Zentralnervensystem ohne Besonderheiten.

Zur mikroskopischen Untersuchung werden verschiedene Stückchen der Brust-, Rumpf- und Extremitätenmuskulatur entnommen und mit verschiedenen Methoden untersucht: Gefrierschnitt, Färbung mit Sudan, Färbung des in Paraffin eingebetteten Materials mit Haematoxylin-Eosin, mit der Elasticamethode Weigerts, nach van Gieson und den Bakterienschnittfärbungen von Gram und Unna.

Die Muskelbündel zeigen teils Verfettung, teils wachsartige Degeneration, anderswo sind die Fasern stark verschmälert, atrophisch,

[1]) Als Ursache der Blutdrucksteigerung sind wohl die nachher zu schildernden Gefäßveränderungen anzusprechen.



anderswo wieder erscheinen die Sarkolemmschläuche durch Zerfall ihres Inhalts wie ausgespült (Abb. 1), die Muskelkerne sind vielfach vermehrt. Sowohl die Muskelbündel im ganzen, wie die einzelnen Fibrillen sind durch Ödem auseinandergedrängt; stellenweise bemerkt

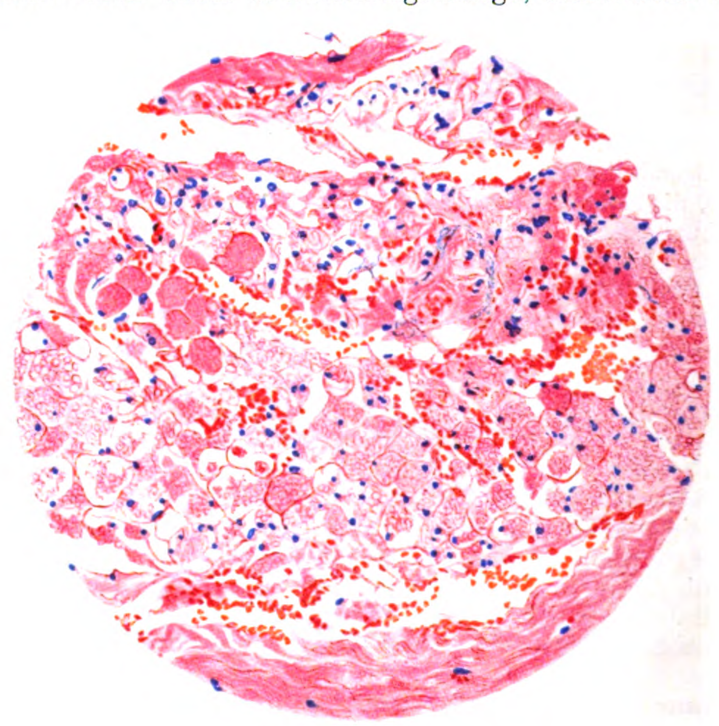


Abb. 1.

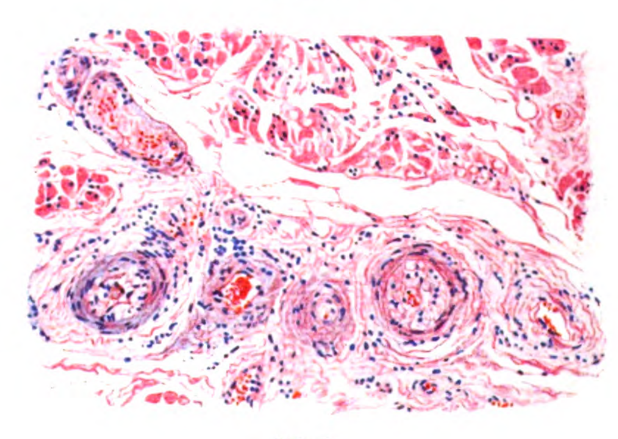


Abb. 2.

man kleine Hämorrhagien, sie finden sich vielfach am Rande der Bündel unter dem Perimysium, anderswo zwischen den Fibrillen, sie sind offenbar durchweg durch Rupturen von Capillaren und Präcapillaren entstanden, die man an manchen Stellen in Form einer

Wandnekrose, durch die rote Blutkörperchen durchtreten, direkt beobachten kann.

Auffallend sind Veränderungen an zahlreichen kleinen Arterien. Es findet sich hier vielfach eine ausgesprochene Endarteriitis, die zu einer beträchtlichen Verengerung des Lumens führt (Abb. 2).

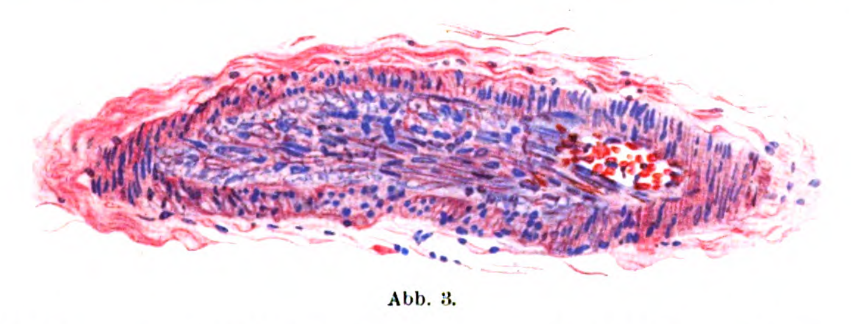


Abb. 3.

Die beiden anderen Gefäßhäute können ganz frei bleiben (Abb. 3). An manchen Stellen sind die an sich in ihren Häuten selbst unveränderten Gefäße von dichten, aus Lymphocyten bestehenden Zellmänteln umgeben, anderswo finden sich in der weiteren Umgebung der Gefäße lymphocytäre Infiltrate.

An wieder anderen Arterien sieht man an der endarteriitisch veränderten Intima regressive Metamorphosen (Abb. 4): die gewucherten Intimalagen verwandeln sich mehr und mehr und zwar zunächst in den der Media benachbarten Schichten in ein mit Hämatoxylin-Eosin schmutzig-bläulich

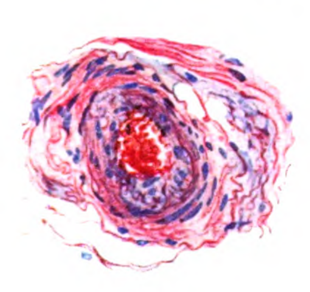


Abb. 4.

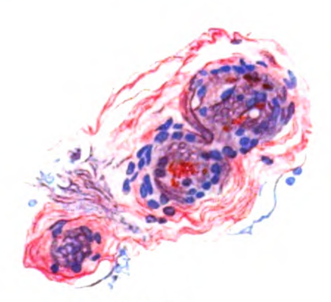


Abb. 5.

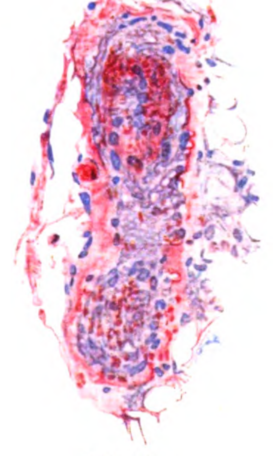


Abb. 6.

sich färbendes Gewebe, das sich in seinem Aussehen in nichts von einer gallertigen Metamorphose unterscheidet. Diese regressiven Prozesse greifen auf die Media über und können allmählich zu einer völligen Nekrotisierung der Gefäßwand führen (Abb. 4, 5, 6). Stellenweise finden sich in der verdickten Gefäßwand auch Verfettungen. Der Gefäßprozeß beginnt also in der Intima und greift von da auf die anderen Gefäßhäute über.

An den Nerven finden sich hier und da kleine Degenerationsherdchen im Sinne der schleimigen Degeneration.

Ödem, Blutungen, Infiltrate und Gefäßveränderungen der beschriebenen Art finden sich auch an der Haut in Subcutis und Cutis, aber entschieden in geringerem Maße wie in der Muskulatur. Man hat den Eindruck, daß der Prozeß allmählich von der Muskulatur nach der Haut übergegriffen hat. Dicht unter der Epidermis in Breite einer Schicht, die das Einfache bis Doppelte der Epidermis mißt, findet sich eine auffallende Homogenisierung des Gewebes (Abb. 7). Die Bündel der Cutis sind hier zu einer gleichmäßig gefärbten homogenen Schicht zusammengeflossen, die Papillarkörper mehr weniger verstrichen, es findet sich in dieser homogenisierten Partie spärliches Pigment, die Veränderung ist nicht überall in gleicher Weise ausgebildet. Ich halte es für am nächstliegenden, hier an eine Druckwirkung an der enorm gespannten Haut zu denken. Mikroorganismen irgendwelcher Art ließen sich nirgends nachweisen.

Die mikroskopische Untersuchung der inneren Organe, speziell des Herzens, der Nieren und der Leber ergab keinen nennenswerten Befund.

Der Fall gleicht, wie aus der Beschreibung hervorgeht, in allen wesentlichen Punkten — von den nachher gesondert zu besprechenden Gefäßveränderungen abgesehen — durchaus denen, die ursprünglich von Wagner, Unverricht und Hepp als neue, eigenartige Muskelerkrankung beschrieben sind und deckt sich mit der Charakteristik, die Lorenz in seiner zusammenfassenden Schilderung von den typischen Fällen dieser Polymyositis resp. Dermatomyositis gibt. Es wären bei dieser Schilderung folgende hauptsächlichen Züge zu nennen: Prodromales Unwohlsein in Verbindung mit rheumatischen Schmerzen, Steifigkeit in allen Gliedern, Fieber in wechselnder Stärke, auffallend festes, pralles, starres Ödem, das zuerst im Gesicht auftritt und die Extremitäten monströs verunstalten kann. Profuse Schweiße. Sprungweise oder kontinuierliche Ausbreitung der primär in den Muskeln sich abspielenden Krankheit mit evtl. Beteiligung der Pharynx- und Kehlkopfmuskulatur. Milztumor. Auffallende Blässe der Muskulatur (kaninchenfleischähnlich, Hepp).

Mikroskopisch: Interstitielle zellige Infiltrationen und Zellwucherungen neben degenerativen Prozessen der Muskelfasern. Abwesenheit von Mikroorganismen (auch Gregarinen, an die L. Pfeiffer und Unverricht dachten, haben sich nicht nachweisen lassen).

Es scheint mir nun nicht angängig, dieses eigenartige Krankheitsbild als Teilerscheinung eines septischen Prozesses aufzufassen, wie dies A. Fränkel und nach ihm Buß, Mayesima u. a. auf Grund von Befunden getan haben, die zwar der eben charakterisierten



Polymyositis ähneln, aber keineswegs mit ihr identifiziert werden können.

A. Fränkel meint zwar, der erste der von ihm mitgeteilten Fälle decke sich völlig mit der Unverrichtschen Schilderung, man braucht aber nur die Beschreibung der Muskelveränderungen bei beiden Autoren zu vergleichen, um zu sehen, daß dies nicht zutrifft. Fränkel schildert die Muskulatur als schmutzig-graurot succulent, schlaff, auf Druck trübe graurote Flüssigkeit entleerend, andere Stellen werden als matsch bezeichnet, während Unverricht die Muskulatur als mürbe, brüchig,

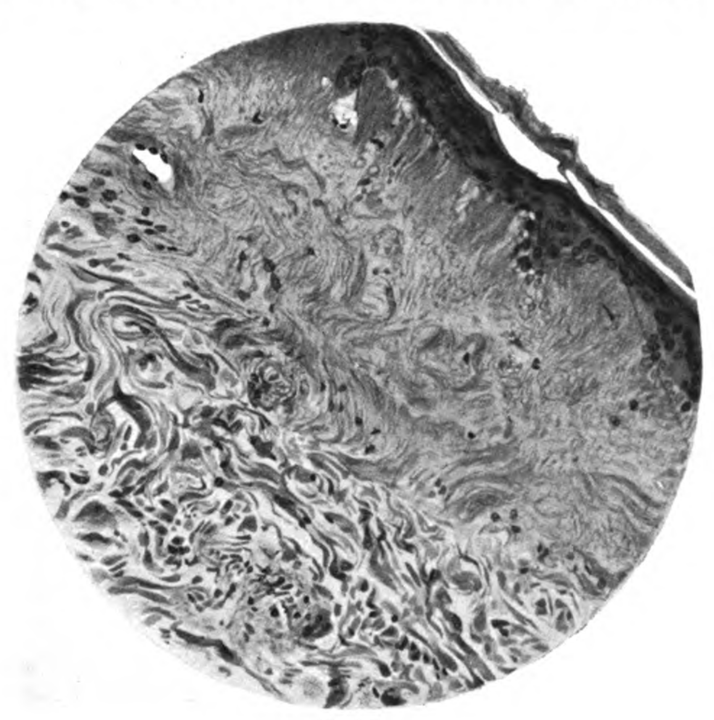


Abb. 7.

glanzlos beschrieben hat. Es handelt sich bei den von Fränkel beschriebenen Muskelveränderungen, wie aus seiner ganzen Beschreibung hervorgeht, einfach um ein bakteriell (durch Streptokokken) bedingtes Ödem mit eitriger Myositis, und ich stimme vollkommen mit Strümpell, Lorenz, Sick und Edenhuizen überein, wenn diese Autoren dafür eintreten, daß man die eigenartige hier in Rede stehende Muskelerkrankung prinzipiell von den septischen Muskelaffektionen, wie sie A. Fränkel, Mayesima u. a. beschrieben haben, trennen muß. Die Streptokokken, die Fränkel, die Staphylokokken, die Bauer und Mayesima nachgewiesen haben, können, wie Lorenz schon mit Recht hervorhob, mit der echten, nichteitrigen Polymyositis nicht in ursächlichen Zusammenhang gebracht werden.

Weiterhin fragt es sich nun, ob und inwieweit es berechtigt ist, bei den übrigbleibenden Fällen von echter, d. h. nicht eitriger Polymyositis eine genauere Klassifizierung vorzunehmen. Unverricht, der die Erkrankung zunächst als Polymyositis acuta progressiva bezeichnete, hat später wegen der Mitbeteiligung der Haut vorgeschlagen von Dermatomyositis zu reden. Lorenz hat nun die Dermatomyositis, also die mit Hautaffektionen einhergehenden Fälle, als besondere Form von der Polymyositis haemorrhagica getrennt. Ich glaube nicht, daß eine derartige Trennung berechtigt ist. Sowohl die Beteiligung der Haut, wie das Auftreten der Blutungen ist m. E. etwas mehr Nebensächliches, Sekundäres, das mit dem Kern der Sache nichts zu tun hat.

Lewin und Lewy haben denn auch die Bezeichnung Dermatomyositis zurückgewiesen, weil sie nicht charakteristisch genug sei. Jedenfalls geht aus den Zusammenstellungen von Lewy und Lorenz hervor, daß die Hautaffektion weder konstant, noch einheitlich in der Form ihres Auftretens ist. Sie wird als Erythem (Wagner, Potain, Köster), rote konfluierende Flecken, (Hepp, Löwenfeld, Lewy), urticariaähnlicher Ausschlag (Unverricht, Hepp, Fuckel), Exanthem, ähnlich dem Erythema nodosum (Senator), erysipelartiges Exanthem (Wagner, Strümpell, Senator), Ekzem (Köster, mein oben mitgeteilter Fall), Urticaria, Herpes (Hepp) beschrieben, Lewy erwähnt außerdem Roseola und Purpura, mitunter fehlt jede Hautveränderung. Unter den 4 an sich gleichartigen Fällen, die Lewy selbst gesehen hat, war sie nur einmal vorhanden. Wie oben schon erwähnt, habe ich aus meiner eigenen Beobachtung die Überzeugung gewonnen, daß es sich bei den Hautveränderungen um etwas Sekundäres handelt, daß sich der Prozeß zuerst und vorwiegend in Muskulatur und Subcutis abspielt und von hier auf die Haut übergreift, resp. übergreifen kann. Offenbar tut er das nicht immer, es erklären sich so die gelegentlich fehlenden Hautveränderungen und es ergibt sich daraus, daß ich denjenigen Autoren beipflichten muß, die den Hautveränderungen keine ausschlaggebende Bedeutung in der Pathogenese und Symptomatologie der Polymyositis zusprechen und daß ich demgemäß die von Lorenz angenommene Trennung in Dermatomyositis und Polymyositis haemorrhagica ablehnen muß. Auch die Blutungen sind in ihren Auftreten so wechselnd, daß man sie nicht als Kriterium zur Unterscheidung zweier Formen heranziehen kann.

Dagegen halte ich es für berechtigt, mit Strümpell eine primäre und sekundäre Polymyositis zu unterscheiden. Strümpell hat, wie oben schon erwähnt, zunächst ganz allgemein die Möglichkeit erwogen, daß sich in gewissem Gegensatz zu den ätiologisch völlig



dunklen Fällen (Lorenz) von nichteitriger Polymyositis, die als primäre (oder genuine) zu bezeichnen wären, die Erkrankung sich auch sekundär im Anschluß an Infektionskrankheiten entwickeln könne; in der Tat ist nun im Laufe der Zeit eine Infektionskrankheit immer mehr hervorgetreten, die hier mit großer Wahrscheinlichkeit angeschuldigt werden muß, das ist die Polyarthritis rheumatica. Es ist hier an die Veröffentlichungen von Leube, Laquer, Herz, Risse, Edenhuizen u. a. zu erinnern, die mehr oder weniger bestimmt die Meinung verfochten haben, daß es sich bei den von ihnen gesehenen Fällen von Polymyositis um eine Teilerscheinung resp. Erscheinungsform der Polyarthritis handelt. Herz meint, daß beide Erkrankungen möglicherweise nur verschiedene Lokalisationen eines und desselben Virus sind.

Ich teile die Meinung der Autoren, daß zwischen Polyarthritis und Polymyositis ursächliche Beziehungen bestehen und hoffe diese Anschauung heute auf eine solidere Basis stellen zu können, als dies seither möglich war.

Wie aus der mikroskopischen Beschreibung meines Falles hervorgeht, unterscheidet er sich — so sehr er im großen und ganzen den Befunden von Wagner, Unverricht, Hepp, Strümpell u. a. gleicht — von diesen älteren Fällen durch das Vorhandensein sehr auffälliger Gefäßveränderungen, von denen bei den erwähnten Fällen nicht die Rede ist; bei Hepp und Wagner wird sogar das Nichtvorhandensein von Gefäßveränderungen ausdrücklich hervorgehoben. Diese Gefäßveränderungen bezügl. deren Charakter ich, um mich nicht wiederholen zu müssen, auf das früher Gesagte verweise, gleichen in auffälliger Weise denen, die ich bei der von mir als maligne Nephrosclerose bezeichneten Affektion in den Arterien der Niere gefunden habe.

Es handelt sich bei diesen Gefäßveränderungen, soweit sie von der gewöhnlichen Arteriosklerose abweichen, um eine zur Gefäßwandnekrose führende Arteriitis resp. Arteriolitis; als Ursache für diese zur malignen Nephrosklerose führende nekrotisierende Arteriolitis der Nierengefäße habe ich bis jetzt mit größerer Wahrscheinlichkeit nur die Bleivergiftung und die Lues anschuldigen können, und es fragt sich nun, ob evtl. auch das Virus des Gelenkrheumatismus als ursächliches Moment hier in Frage kommt. Ich habe, um der Lösung dieser Frage näher zu kommen, die Fälle von maligner Nierensklerose, über die ich Notizen besitze, auf ihre Ätiologie durchgesehen und dabei in der Tat 5 Fälle gefunden, in deren Ätiologie der Gelenkrheumatismus eine Rolle spielt, das würde ja an sich noch nicht viel beweisen, wichtiger erscheint mir, daß in 2 Fällen (Fall 44 in der mit Volhard herausgegebenen Monographie und Fall 54 in einer Arbeit in Virch. Arch. Bd. 226) die Nierenaffektion sich direkt an den Gelenkrheumatismus



angeschlossen hat. Ich bin aus diesem und aus später zu erörternden Gründen in der Tat der Meinung, daß sich nicht nur unter dem Einfluß von Lues und Bleivergiftung, sondern auch im Anschluß an den Gelenkrheumatismus eine alterative Entzündung an den Arteriolen eine zur Nekrose führende Arteriolitis entwickeln kann.

Man wird mir nun allerdings entgegenhalten, daß die für den Gelenkrheumatismus charakteristische histologische Veränderung die Entwicklung der bekannten im adventitiellen Gewebe gelegenen Aschoffschen Knötchen sei und daß, um die Veränderungen als rheumatisch zu kennzeichnen, das Auftreten dieser Knötchen gefordert werden müsse. Ich glaube aber, man kann durchaus mit der Möglichkeit rechnen, daß außer der spezifischen rheumatischen Erkrankung, die in Form der adventitiellen und periadventitiellen Knötchenbildung in Erscheinung tritt, bei der Polyarthritis auch eine unspezifische Veränderung vorkommt, die in der Gefäßwand selbst in Form einer nekrotisierenden Arteriolitis in Erscheinung tritt, die sonst auch bei Lues und Bleivergiftung beobachtet wird und die etwas an die, wie es scheint gleichfalls nicht einheitlich bedingten, ätiologisch ungeklärten Veränderungen bei der Periarteriitis nodosa erinnert. Man könnte daran denken, daß die Knötchen unter dem Einfluß des unbekannten Polyarthritisvirus selbst, die anderen Veränderungen unter dem Einfluß von Toxinen, die mit diesem Virus in irgendeinem ursächlichen Zusammenhang stehen, zustandekämen, man könnte auch an Modifikationen dieser Toxine denken; solange wir aber den Erreger der Polyarthritis nicht kennen und nicht mit ihm experimentieren können, hat es keinen großen Zweck, sich hier in Hypothesen einzulassen, und ich begnüge mich damit, auf die Möglichkeit hinzuweisen, daß auch der Gelenkrheumatismus zu den Erkrankungen gehört, unter deren Einfluß es zu nekrotisierenden Entzündungen in der Wand der kleinen Gefäße kommen kann. Ich kann zur Stütze dieser Annahme noch geltend machen, daß ich gelegentlich im Herzen von Rheumatikern, wo die typischen rheumatischen Knötchen in großer Zahl vorhanden waren, auch in der Gefäßwand selbst hier und da eine nekrotisierende Arteriitis gefunden habe, die etwas an die hier geschilderten Gefäßveränderungen erinnerte. Auch Aschoff hat übrigens darauf hingewiesen, daß bei der rheumatischen periarteriellen Entzündung starke Mediazerstörungen vorkommen.

Weshalb freilich dieser in der Gefäßwand sich abspielende Prozeß eine so verschiedene Lokalisation, bald in der Muskulatur, bald im Herzen, bald in der Niere zeigt — es ist in diesem Zusammenhang auch an die Möglichkeit verschiedener Lokalisation bei den rheumatischen Knötchen: Herz einerseits, Sehnenscheiden, Fascien (Rheumatismus



nodosus) andererseits zu erinnern, — das ist einstweilen noch völlig dunkel.

Bei den Mitteilungen von Leube, Laquer, Herz, Risse, Edenhuizen, die, wie bereits erwähnt, schon früher an Beziehungen zwischen dem Gelenkrheumatismus und der nichteitrigen Polymyositis gedacht haben, hat keine Sektion der fraglichen Fälle stattgefunden, und eine genaue histologische Untersuchung der Muskulatur mit ihren Gefäßchen ist infolgedessen nicht möglich gewesen.

Dagegen erinnert in vieler Beziehung ein von Rosenblath mitgeteilter Fall an den meinigen. Es bestand auch dort zunächst ein Gelenkrheumatismus, es entwickelte sich dann eine typische Dermatomyositis, und bei der mikroskopischen Untersuchung fanden sich schwere, mit Nekrotisierung einhergehende entzündliche Veränderungen an den kleinen Arterien.

Rosenblath und alle späteren Autoren, die sich mit seiner Veröffentlichung beschäftigten, haben allerdings seinen Fall zur Periarteriitis nodosa gerechnet, und wir müssen uns jetzt noch mit den eben schon kurz gestreiften Beziehungen unseres Falles zu dieser eigentümlichen Gefäßveränderung befassen und uns die Frage vorlegen, ob man ihn nicht ohne weiteres dieser Erkrankung zurechnen soll. Außerordentlich häufig finden sich ja bei der Periarteriitis nodosa schwere Muskelveränderungen (s. die ältere und neuere Kasuistik; ausführliche Zusammenstellung der älteren Fälle bei Schreiber, der neueren bei Gruber) und vor allem möchte ich hier an einen von Damsch und Beitzke mitgeteilten, in der Literatur (s. Gruber) ebenfalls zur Periarteriitis nodosa gerechneten Fall erinnern, der offenbar mit dem meinigen, namentlich auch was die Pathogenese der Gefäßveränderungen (vorwiegende Affektion der Intima) anlangt, ziemlich identisch war. Strümpell schreibt demgemäß in seinem Lehrbuch am Schluß des Kapitels über Polymyositis:

„In Kürze mag hier noch darauf hingewiesen werden, daß ein der Polymyositis recht ähnliches Krankheitsbild zuweilen auch durch eine eigentümliche, zuerst von Kußmaul und Maier beschriebene, aber noch sehr wenig bekannte Erkrankung der kleinen Arterien (Periarteriitis nodosa) hervorgerufen werden kann. Sind die kleineren Muskelarterien befallen (Entzündung der Gefäßwand, Thrombenbildung u. dgl.), so kommt es in den Muskelfasern zu degenerativen Veränderungen und damit zu Anschwellungen, Schmerzen und Funktionsstörungen der Muskeln, daneben bestehen meist schwere Allgemeinsymptome: Fieber, Anämie, Nephritis, heftige Leibschmerzen usw.".

Vergleicht man die Gefäßveränderungen, wie ich sie oben geschildert habe, mit den typischen Fällen von Periarteriitis nodosa, so erscheinen die Unterschiede doch so erheblich, daß die Anwendung der Be-



zeichnung „Periarteriitis nodosa“ für meinen Fall unangebracht erscheint.

Man kann hier nicht sagen, daß es sich vorwiegend um einen periarteriitischen Prozeß handelt, ich habe bei meiner Schilderung vielmehr ausdrücklich darauf hingewiesen — und die beigegebenen Abbildungen beweisen es —, daß die Veränderungen hier fraglos von der Intima ihren Ausgang nehmen; ebensowenig lassen sich die Veränderungen als „knötchenförmige“ bezeichnen; speziell ist auch makroskopisch nirgends auch nur die geringste Knötchenbildung entdeckt worden, dabei ist es aber doch sicher gerade das makroskopisch sichtbare Auftreten der Knötchen gewesen, das ursprünglich zur Wahl des Ausdrucks „Periarteriitis nodosa“ geführt hat. Andererseits ist die Ähnlichkeit der in meinem Fall beobachteten Gefäßveränderungen mit manchen der von den Autoren zur Periarteriitis nodosa gerechneten Fälle (Damsch und Beitzke u. a.) unverkennbar und ich bin durchaus dafür, diesem Umstand in irgendeiner Weise Rechnung zu tragen.

Ich möchte deshalb vorschlagen, die Fälle, die man als typische und die, die man als atypische Fälle von Periarteriitis aufgefaßt hat, unter der Bezeichnung: nekrotisierende Arteriitis resp. Arteriolitis zusammenzufassen und im Rahmen dieser allgemeinen Bezeichnung den Ausdruck „Periarteriitis nodosa“ nur für Fälle zu reservieren, auf die man die von Kußmaul und Maier gegebene Charakterisierung: knötchenförmiges Auftreten, periarteriitische Lokalisation des Prozesses anwenden kann. Die Periarteriitis nodosa wäre demnach eine besondere Erscheinungsform der — nicht einheitlich bedingten — nekrotisierenden Arteriitis[1]). Als Ursache dieser nekrotisierenden Arteriitis an sich kämen in Frage: Lues, Blei, Streptococcus viridans Sepsis, Tuberkulose, Gelenkrheumatismus und ganz zweifellos auch noch andere Noxen, die uns einstweilen unbekannt sind.

Es ist ein immer noch nicht beigelegter Streit unter den Autoren, von welcher Gefäßhaut die Periarteriitis nodosa ihren Ausgang nimmt. Während manche Untersucher, wie Weichselbaum, Eppinger u. a. die Intima als Ausgangspunkt bezeichnen (die auch bei der von mir beschriebenen Gefäßveränderung zweifellos als primäre Lokalisation in Frage kommt), suchen sie Mönckeberg, Benda u. a. in der Media, Kußmaul-Maier und zahlreiche andere Autoren in der Adventitia und Verse, J. E. Schmidt und Gruber endlich im Grenzgebiet von Adventitia und Media (s. die diesbez. zusammenfassende Schilderung von Gruber). Es sind nun unter den Autoren, von denen diese Angaben

[1]) Die Arbeit von Spiro (Virchows Archiv 227), die während der Drucklegung vorliegender Abhandlung erschien und in der bez. der „Periarteriitis nodosa“ ein grundsätzlich ähnlicher Standpunkt wie hier vertreten wird, konnte leider nicht mehr berücksichtigt werden.



stammen, so viele zuverlässige Beobachter, daß man wohl mit Bestimmtheit annehmen kann, daß sie bei den von ihnen selbst gesehenen Fällen hinreichend gute Gründe gehabt haben, um den histopathogenetischen Zusammenhang in der von ihnen vertretenen Weise zu deuten, und ich glaube, wir tun besser, statt uns darüber zu streiten, ob die Periarteriitis nodosa von der Intima, Media oder Adventitia ausgeht, uns mit der Tatsache abzufinden, daß es eine alterative, zur Gefäßwandnekrose führende Arteriitis resp. Arteriolitis gibt, die sowohl von der Intima, wie von der Media, wie von der Adventitia ihren Ausgang nehmen kann. Nach dem Gewinn dieser Erkenntnis scheint mir der Streit über den Ausgangspunkt des Prozesses innerhalb der Gefäßwand müßig und eine Auffassung des Problems in dem eben von mir gegebenen Sinne zulässig. Es erübrigt sich damit auch die Frage, ob wir den von mir mitgeteilten Fall zur Periarteriitis nodosa rechnen sollen oder nicht.

Die Ergebnisse der vorliegenden kurzen Studie lassen sich wie folgt zusammenfassen. Es gibt eine — zuerst von Wagner, Unverricht und Hepp beschriebene — eigenartige, in Form einer alterativen Entzündung auftretende Muskelerkrankung, die am zweckmäßigsten als nichteitrige Polymyositis bezeichnet wird und als solche prinzipiell von der eitrigen oder — da es bei diesen Formen manchmal nicht zu richtiger Absceßbildung kommt — besser septischen Myositis resp. Polymyositis getrennt werden muß.

Bei der nichteitrigen Polymyositis müssen wir eine primäre, „genuine" Form mit unklarer Ätiologie ohne Gefäßveränderungen, und eine sekundäre, die sich im Anschluß an Gefäßveränderungen entwickelt, unterscheiden.

Diese — ätiologisch offenbar verschieden bedingten — Gefäßveränderungen zeigen entschiedene Verwandtschaft mit der — ätiologisch gleichfalls nicht einheitlichen — Periarteriitis nodosa. Sie lassen sich unter der allgemeinen Bezeichnung „nekrotisierende Arteriitis resp. Arteriolitis" mit den Fällen alterativer Gefäßwandentzündung zusammenfassen, auf die nach Form und Lokalisation des Prozesses die Bezeichnung Periarteriitis nodosa zutrifft. Eine der Ursache für diese nekrotisierende Arteriitis resp. Arteriolitis ist der Gelenkrheumatismus.

Literatur.

Aschoff, Verhandl. der Deutsch. Patholog. Gesellsch. Stuttgart 1906. — Bauer, Deutsch. Arch. f. klin. Medizin 66. — Buß, Deutsch. med. Wochenschrift 1894, Nr. 41. — Damsch u. Beitzke, Festschrift f. Orth, Berlin 1903, zit. nach Gruber. — Edenhuizen, Deutsch. Arch. f. klin. Medizin 87. — A. Fränkel, Deutsch. med. Wochenschrift 1894, Nr. 9, 10, 11. — Gruber,



Centralblatt f. Herzkrankheiten 1917, Heft 5—9, s. dort weitere Literatur. — Hepp, Berl. klin. Wochenschrift 1887, Nr. 17, 18. — Herz, Deutsche med. Wochenschrift 1894, Nr. 41. — Laquer, Deutsche med. Wochenschrift 1896, Nr. 28. — Leube, Deutsche med. Wochenschrift 1894, Nr. 1. — Lewin, Deutsche med. Wochenschrift 1894, S. 256. — Lewy, Berl. klin. Wochenschrift 1893, Nr. 18, 19, 20. — Derselbe, Deutsche med. Wochenschrift 1894, S. 257. — Lorenz, Nothnagels Handbuch, Wien 1904 bei A. Hölder, s. dort weitere Literatur. — Löwenfeld, Münch. med. Wochenschrift 1890, Nr. 31/32. — Mayesima, Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie **104**. — Risse, Deutsche med. Wochenschrift 1897, Nr. 15. — Rosenblath, Zeitschr. f. klin. Medizin **33**. — Sick, Münch. med. Wochenschrift 1905, Nr. 23, 24. — Strümpell, Zeitschr. f. Nervenheilkunde **1**. — Derselbe, Lehrbuch der speziellen Pathologie und Therapie der inneren Krankheiten. 13. Auflage, Leipzig bei F. C. W. Vogel. — Unverricht, Zeitschr. f. klin. Medizin **12**. — Derselbe, Deutsch. med. Wochenschr. 1891, Nr. 2. — E. Wagner, Deutsch. Arch. f. klin. Medizin **40**. — Waetzold, Zeitschr. f. klin. Medizin **22**.

(Aus der Universitäts-Hautklinik Heidelberg [Direktor: Prof. Dr. Bettmann].)

Die Histopathologie polymorpher exsudativer Dermatosen in ihrer Beziehung zur speziellen Ätiologie*).

Von

Priv.-Doz. Dr. **Oscar Gans**,

Assistent der Klinik.

Inhaltsverzeichnis.

*) Vorstehende Arbeit ist seit Juli 1919 abgeschlossen und seit Oktober 1919 im Druck. Später erschienene Arbeiten konnten daher nicht mehr berücksichtigt werden. D. Verf.



Vorwort.

Die metastatischen Dermatosen bei akuten Allgemeininfektionen sind in ihrer Ätiologie und Pathogenese lange Zeit verkannt worden. Mit der Zunahme sichtlich hämatogener Bakterienbefunde bei den einzelnen Dermatosen wurde jedoch den dadurch bedingten Veränderungen allmählich größere Aufmerksamkeit geschenkt. In erster Linie fanden die Erreger in ihren Beziehungen zu den Blutgefäßen, dann aber auch zu dem perivasculären Gewebe und schließlich — namentlich von seiten der Dermatologen — die Veränderungen in Epidermis und Kutis eine besondere Beachtung. Es darf jedoch nicht verkannt werden, daß das Hauptverdienst für die Förderung dieses Gebietes den Pathologen zufällt. Insbesondere haben die Arbeiten Fingers unter Weichselbaums Leitung und Eugen Fraenkels anregend und befruchtend gewirkt.

Im Gegensatz hierzu steht die geringe Beachtung, die dieses Kapitel in den Lehrbüchern der Dermatologie gefunden hat und findet. Daher besteht heute noch Fraenkels Feststellung zu Recht: „daß es an einer umfassenden Darstellung dieser klinisch wie pathologisch-anatomisch gleich interessanten Verhältnisse in den Lehrbüchern der Dermatologie mangelt". Da ich selbst Gelegenheit hatte, mehrere einschlägige Fälle zu beobachten, fühlte ich mich veranlaßt, unter Zugrundelegung der bis jetzt bekannt gewordenen Befunde und meiner eigenen Erfahrungen die Ausfüllung dieser Lücke zu versuchen. Wenn ich mich dabei zunächst auf die durch Staphylokokken und Streptokokken bedingten metastatischen Dermatosen beschränke, so liegt die Ursache einmal darin, daß diesen gegenüber die durch andere Entzündungserreger zustande gekommenen Hautmetastasen entschieden in den Hintergrund treten und zum andern gerade diese beiden Dermatosen in ihren Beziehungen und Gegensätzen ein wohl charakterisierbares in sich abgeschlossenes Krankheitsbild bieten. —

Im Verfolg meiner Arbeit wurde ich immer mehr darauf hingewiesen, daß vornehmlich die Veränderungen am und in nächster Nähe des Gefäßapparates die Grundlage für das Verständnis der Pathogenese bilden. Verstärkt wurde ich in dieser Vorstellung noch durch die Tatsache, daß auch bei anderen polymorphen exsudativen Dermatosen diese Veränderungen von grundlegender Bedeutung geworden sind, wie



dies besonders durch die Untersuchungen Fraenkels für die Fleckfieberroseole der Fall gewesen ist.

Ich sah mich daher veranlaßt, meine vergleichend anatomisch-histologische Untersuchung auf einige Erkrankungen auszudehnen, deren Klinik vielfach an die metastatischen Dermatosen erinnert, deren Ätiologie und Pathogenese jedoch noch vollkommen im Dunkeln liegt: in erster Linie auf das Erythema exsudativum multiforme und das Erythema nodosum.

Eine derartige Betrachtungsweise kann naturgemäß nur in einer Richtung aufklärend wirken; jedoch erschien mir eine einseitige Beleuchtung immer noch besser wie gar keine auf einem Gebiet, das dieser Aufklärung dringend bedarf.

Einleitung.

Die polymorphen exsudativen Dermatosen zählen zu den in vielfacher Hinsicht interessantesten Erkrankungsformen, die den Dermatologen beschäftigen. Schon aus der merkwürdigen Geschichte ihrer Bewertung, Erkennung und Einteilung in den verschiedenen Dezennien der Entwickelung der Dermatologie geht das zur Genüge hervor. Die letzten 25 Jahre haben insofern der Frage ihrer Klinik und Pathologie Aufklärung gebracht, als man heute wenigstens in der Lage ist, eine Hauptgruppe, die metastatischen Dermatosen, als ein in sich abgeschlossenes, genau charakterisierbares Krankheitsbild herauszuheben. Wenn auch die übrigen hierhergehörigen Dermatosen bezüglich ihrer Ätiologie und Pathogenese noch ein viel umstrittenes Gebiet darstellen, so ist doch ein gewisser Abschluß für diese Gruppe wenigstens damit erreicht. Ein geschichtlicher Rückblick über die ganze Frage ist möglich geworden und um so wünschenswerter als er, wie kaum bei einem anderen Krankheitsbilde — das Ekzem vielleicht ausgenommen — die historische Entwickelung der Dermatologie, ihre Um- und Irrwege im Laufe der Jahrzehnte getreulich wiederspiegelt.

Rayer[77]), „der ausgezeichnete Kliniker und Vorläufer Ferdinand Hebras“ [Unna[89])], betrachtete die polymorphen Erytheme als rheumatische Fieber, die sich auf der Haut manifestieren, was nach unserer heutigen Ansicht ungefähr so viel bedeutet, als daß die polymorphen Erytheme vielfach einen infektiösen Erreger haben. Auf Grund eines selten klinischen Scharfblicks sehen wir hier die Heraushebung einer polymorphen Erythemform als infektiös bedingt, die erst über ein halbes Jahrhundert später mit den Mitteln moderner Forschung mikroskopisch und bakteriologisch nachgewiesen werden konnte. Einen Schritt weiter, wenn auch auf anderem Wege, ging Hebra[38]), indem er das Erythema exsudativum multiforme als klinisch besonders charakterisierte Krankheitsgruppe erkannte, wenn es auch ihm und



seinen Nachfolgern nicht möglich war, die Ätiologie und Pathogenese dieser Erythemgruppe zu klären. Man begnügte sich im übrigen mit der symptomatischen Klassifikation der Erytheme unter Berücksichtigung der Eigenheiten, die dem einen oder andern von ihnen nach der klinischen Beobachtung zuzukommen schienen.

So lagen die Dinge, als Landois und Eulenburg[53]) 1867 den Angioneurosen-Begriff in die allgemeine Medizin einführten. Sie wollten darunter Erkrankungen des zentralen oder des peripherischen vasomotorischen Nervensystems verstanden wissen, bei welchen je nach dem Organe, in welchem die Endverzweigungen der erkrankten Nerven verlaufen, und je nach dem Grade der Nervenerkrankung, verschiedene krankhafte Erscheinungen von seiten des Blutkreislaufs, der Ernährung und der Temperatur zur Beobachtung gelangten. Wenn es auch für viele der von beiden Autoren angeführten Prozesse an den notwendigen Beweisen für die Annahme einer angio-neurotischen Entstehung fehlte, so wurde doch gerade auf dem Gebiete der Hautkrankheiten diese Angioneurosen-Lehre sehr bald mit Begeisterung aufgegriffen und fand Anklang in den weitesten Kreisen. So merkwürdig uns heutzutage auch diese kritiklose Annahme einer für im Grunde genommen von der Dermatologie recht entfernt liegende Gebiete der inneren Medizin geschaffenen Theorie durch die damaligen Dermatologen vorkommen mag, man darf nicht vergessen, daß mit der rasch aufwärts strebenden Anatomie und Klinik der in Deutschland noch jungen Wissenschaft — 1840 hatte Fuchs[28]) das erste deutsche Lehrbuch über Hautkrankheiten geschrieben — die Klärung der Ätiologie und Pathogenese der Dermatosen nicht gleichen Schritt gehalten hatte. Daher mußte die von Landois und Eulenburg eingeführte Angioneurosen-Lehre in dem Wust der ungeklärten Fragestellungen wie eine erlösende „Arbeitshypothese“ wirken. Allerdings darf nicht verschwiegen werden, daß bereits damals die neue Lehre auch kritische Be- und Verurteiler von seiten einzelner Kliniker sowohl als auch pathologischer Anatomen gefunden hat. Zunächst suchte man einmal vor allem den Erythembegriff in dieser neuen, allerdings zunächst nur rein theoretischen Weise zu erklären.

Schon Köbner[49]) hatte 1869 in einem Falle von Erythema nodosum, den er bei einer Wöchnerin beobachtete, die Ansicht ausgesprochen, daß hier von den Uterin-Nerven aus die vasomotorischen Nerven der Haut reflektorisch gereizt werden, wobei zunächst starke Kontraktion der Hautgefäße, Cutis anserina und Schüttelfrost, sodann Relaxation der Gefäße mit sofortiger Hyperämie und bald darauffolgender verschiedene Grade einnehmender Exsudation bewirkt werde. Noch ernster als dieser Autor suchte Lewin[60]) das Wesen aller Erytheme in einer Erweiterung der Blutgefäße mit darauffolgender Exsudation zu erklären:



„Dieselben sind insgesamt Angioneurosen, welche von einer Alteration der den Gefäßtonus regulierenden Nerven erzeugt werden und können teils durch periphere, teils durch zentral gelegene Reize hervorgerufen werden. Auch jede Ursache, die fähig ist, eine Atonie der Vasomotoren hervorzurufen, sei sie mechanischer, chemischer oder selbst parasitärer Natur, kann Gefäßstörungen auslösen; so rufen die Erreger der Pocken, des Scharlachs, der Syphilis durch ihre Einwirkung auf die vasomotorischen Zentren das Exanthem hervor. Das polymorphe Erythem ist also vielleicht eine infektiöse Angioneurose."

Es wurde jedoch hier niemals der richtige Weg der Untersuchung eingeschlagen, den vasomotorischen Ursprung der als Angioneurosen aufgefaßten Hautveränderungen zu beweisen, sondern im Gegenteil, man suchte — worauf insbesondere Török[86]) hingewiesen hat — indem man diesen angioneurotischen Ursprung als sichergestellt annahm, in den lokalen Veränderungen der Haut charakteristische Eigenschaften für den angioneurotischen Prozeß zu finden. Aus dem ursprünglich klinisch ätiologischen Begriff der Angioneurosen wurde nach und nach ein allgemein pathologischer resp. pathologisch-anatomischer. Auch Lewin beruft sich bei der Zuteilung des Erythema multiforme zu den Angioneurosen auf derartige pathologisch-anatomische, von ihm selbst festgestellte Veränderungen der Haut. Durch diese Befunde suchte Lewin eine Hypothese zu erklären, die von namhaften Klinikern gestützt wurde.

Demgegenüber fehlte es nicht, wie oben schon angedeutet, an exakten klinischen Untersuchungen, die auf die Unhaltbarkeit der Angioneurosenlehre für bestimmte Erythemformen immer wieder aufmerksam machten.

Von den einzelnen Beobachtern wurde auf den Zusammenhang mit Gelenkentzündungen, Endokarditis, Tuberkulose hingewiesen. V. Tanturri[84]) glaubt z. B., daß das Erythema nodosum durch die gleiche Ursache erzeugt werden könne wie die Peliosis rheumatica. Zuckholdt[96]) und Odier[69]) halten das Leiden für eine Affektion der Capillargefäße der Haut, deren primäre Ursache jedoch in einer Endokarditis gelegen sei (im Original nicht gesperrt). Die scharfe klinische Beobachtungsgabe, die diese Auffassung kundtut, verdient heute noch unsere volle Anerkennung.

Auch der pathologische Anatom ist wiederholt gegen die kritiklose Verwertung der Angioneurosenlehre für die Ätiologie der polymorphen exsudativen Dermatosen aufgetreten. v. Recklinghausen[79]) erwähnte schon 1883, daß bei Pyämien miliare Abscesse infolge Capillarembolien der Haut vorkommen. Doch scheint der Zusammenhang zwischen allgemeiner pathologischer Anatomie und Dermatologie zu jener Zeit noch recht locker gewesen zu sein; denn nur so ist es erklärlich,



daß eindeutige Beobachtungen, wie sie Cohnheim bereits 1877 in seiner allgemeinen Pathologie ausführlich anführt, etwa 15 Jahre später auch wieder auf dem Umwege über ein pathologisches Institut durch Finger unter Weichselbaums Leitung gewissermaßen neu entdeckt werden konnten. Da mir in der ganzen mir bekannt gewordenen dermatologischen Literatur über diese Frage, außer bei Jadassohn[42]) nirgends ein Hinweis auf diese für das Verständnis bestimmter exsudativer polymorpher Dermatosen entscheidende Angabe Cohnheims begegnet ist, erlaube ich mir, den in Betracht kommenden Abschnitt seines 1877 in Berlin erschienenen Lehrbuches wörtlich anzuführen. Er schreibt S. 315: „Bei der ulcerösen Endokarditis ist es wiederholt gelungen, inmitten einer Ekchymose der Haut eine Capillare zu entdecken, die durch einen Bakterienhaufen verstopft war. Hier ist mithin die Annahme gerechtfertigt, daß es die Einwirkung der Bakterienkolonie auf die betroffene Stelle der Capillarwand gewesen ist, wodurch die Blutung erzeugt wurde. Aber selbst dies zugestanden, ist uns auch hier der feinere Mechanismus der Blutung noch unbekannt. Wenn — was sehr wahrscheinlich ist — die direkte Einwirkung des Bakterienhaufens auf die Capillarwand eine nekrotisierende ist, so wäre es begreiflicherweise ebenso gut denkbar, daß während der sukzessiven Entwicklung der Nekrose die Wand für rote Blutkörperchen durchlässiger geworden ist, als daß sie wegen Verringerung der Kohäsion an einer oder mehreren Stellen nachgegeben hat". Cohnheim weist noch kurz darauf hin, daß Klebs schon früher als Ursache der Blutextravasate bei Neugeborenen Bakterieneinwanderung und Embolie gefunden habe, ebenso Weigert.

Bei dieser Sachlage muß es immerhin wohltuend berühren, daß wenigstens einzelne Dermatologen sich damals ihr klares Urteil bewahrt haben und auf diese engen Zusammenhänge zwischen akuten Allgemeininfektionen und Hauterscheinungen aufmerksam machten. Neumann weist z. B. 1879 in einem Beitrag zur Kenntnis der Ätiologie des Erythema nodosum[68]) darauf hin, daß dieses mit dem Erythema exsudativum multiforme nicht identisch ist. In Ablehnung dieser Ansicht, die von Köbner und Lewin verfochten wurde, und zur Unterstützung der Hebraschen Auffassung von der Natur dieser letzteren Dermatose, führt er den Fall einer 45jährigen Frau an, die an Erythema nodosum der oberen und unteren Extremitäten litt. Es handelte sich um linsenbis talergroße, scharf umschriebene, dunkel gerötete, über das Niveau der Haut prominente Knoten und Knollen. Der Ausschlag hatte sich nach voraufgegangenen Frostanfällen entwickelt, welchen Fieber bis zu 40° folgte. Dabei reichliche eitrige Darmausscheidungen. Der Ausschlag und die Fieberanfälle steigerten sich nur dann an Intensität, wenn die Eiterausscheidung behindert war. Mit der Ausscheidung des



Eiters minderte sich der Hautausschlag und umgekehrt. Schließlich erfolgte Heilung durch systematisch fortgesetzte Darmspülungen. Neumann faßte dieses Erythema nodosum hier als Blut- und Lymphgefäßentzündung auf, wobei die Knotenbildung durch Resorption von Eiter bedingt sein konnte. In unsern heutigen Sprachgebrauch übersetzt würde er also diese Knotenbildung als toxisch oder mikrobiotisch bedingt ansehen, zumal er der Ansicht Bohns[9]) beipflichtete, nach der die Knoten durch einen circumscripten hämorrhagischen Infarkt der Capillaren und feineren Hautarterien entstehen. Ja er weist sogar ausdrücklich darauf hin, daß diese Knoten vielfach als Symptome von Affektionen anderer Organe (Endokarditis, Pleuritis) und als Begleiter von Rheumatismus und Pyämie erscheinen, in welchen Fällen der Erkrankung eine ernstere Bedeutung zukomme.

Um so merkwürdiger erscheint das Eintreten Lewins (l. c.) für die angioneurotische Natur der polymorphen Erytheme, zumal wenn man bedenkt, daß derartige Embolien der Haut nach einem Zitate von Lewin von Sperling unter 300 infolge von Endokarditis Verstorbenen 4 mal gefunden wurden, und daher doch für diese Form der Erytheme die Annahme einer metastatischen Ätiologie sehr nahe lag.

Nichtsdestoweniger beherrschte in den kommenden Jahrzehnten die Theorie von der angioneurotischen Entstehung der Erytheme und polymorphen Dermatosen die Dermatologen und ihre Arbeiten. Auspitz[4]) und selbst Unna[87]) führten ihre Untersuchungen nur mehr in dieser Richtung fort. Von diesem Wege konnte auch die Tatsache nicht abhalten, daß vereinzelt immer wieder auf die bakteritisch metastatische Entstehung gewisser Dermatosen hingewiesen wurde. Manche Autoren, so wie eben erwähnt, vor allem Neumann — der seinen ablehnenden Standpunkt gegenüber der Angioneurosenlehre stets kraftvoll vertreten hatte — ferner Oehme, Uffelmann (zit. nach Finger) nahmen einen Zusammenhang, insbesondere des Erythema nodosum mit Eiterretention an, ohne allerdings auf die Erklärung des Mechanismus der Entstehung näher einzugehen.

Auch die französische Schule hatte sich, mit Ausnahme Besniers[5]), dessen großer Einfluß nicht verkannt werden darf, im allgemeinen gegenüber der Angioneurosentheorie Landois und Eulenburgs und insbesondere ihrer Anwendung auf die Dermatologie gegenüber ablehnend verhalten, wenn auch ihre, „diathèse arthritique“ (Bazin) ebensowenig begründet erscheint. Indessen hat es auch hier an einzelnen scharfen Beobachtern nicht gefehlt. Haushalter[35]) berichtet 1887, daß es eine große Reihe von Erythemen gibt, die mit Störungen oder Verletzungen des zentralen oder peripheren Nervensystems nichts zu tun haben, und die nicht Folgen oder Lokalisation einer bestimmten bekannten Infektionskrankheit sind. Diese Erytheme



gehen mit Prodromalerscheinungen einher, sie sind von Allgemeinsymptomen begleitet und ziehen oft eine lange Rekonvaleszenz nach sich. Die Pathogenese dieser, von Hebra unter die akuten nicht infektiösen exsudativen Dermatosen eingereihten Erytheme ist nach Haushalter ziemlich dunkel. Er glaubt nicht, daß für sie eine Pathogenese im Sinne der infektiösen Angioneurose Lewins bewiesen sei. In vielen Fällen scheint ihm die Hauteruption in Beziehung zu stehen zu den virulenten Erregern der Haut. In 2 Fällen dieser Erytheme gelang es Haushalter, aus dem durch Einstich in die Efflorescenzen gewonnenen Blut einen Streptokokkus zu kultivieren, der aber kein pyogener war. Desgleichen haben Simon und Legrain[80]) aus den tiefsten Cutisschichten zwei Kokkenformen dargestellt. Die genannten Autoren betrachteten auf Grund dieser gewiß nicht einwandfreien Untersuchungen das Erythem bereits als direkt bakteritische Krankheitsform. Demgegenüber hatten Le Gendre und Claisse[32]) in einem Falle von Erythema papulatum als Komplikation abscedierender Tonsillitis wohl in den Tonsillen, nicht aber im Blut des erkrankten Individuums Streptokokken nachgewiesen. Sie betrachteten daher das Erythem als toxisch angioneurotisches, durch Resorption von Toxinen aus dem lokalen Eiterherd erzeugt, ein Schluß, der bei dem Umstande, daß der Nachweis von Mikroorganismen im Blut schwierig ist und das Fehlen von Mikroorganismen in der Hautaffektion nicht erwiesen wurde, nicht gerechtfertigt erscheint.

Den Schwierigkeiten der Klassifikation suchte man in Frankreich einfach dadurch aus dem Wege zu gehen, daß man den Begriff des „Erythème par primitif" bildete und darunter jedes Erythem verstanden wissen wollte, das nicht das Symptom einer genau festgestellten Allgemeininfektion ist, wie Cholera, Puerperalfieber, Gonorrhöe. Da diese polymorphen Erytheme ganz den Verlauf einer Allgemeinerkrankung haben, mußte man sie aber in die Gruppe der Infektionskrankheiten einreihen, und sie wurden daher von Marquet[62]) als „fièvre erythémateuse" bezeichnet. Im Gegensatz hierzu erklärten deutsche oder unter deutschem Einfluß stehende Autoren wie z. B. Polotebnoff[75]), daß die Erytheme keine selbständigen Gruppen von Infektionskrankheiten bilden, sondern im Gegenteil eines der leichtesten, ganz unschuldigen Symptome der verschiedensten typischen und abortiven Formen von Infektionskrankheiten darstellen. Dieser Auffassung wurde jedoch bereits damals von Jadassohn[43]) energisch entgegengetreten. Gleich Polotebnoff hatte sich auch Brocq[12]) direkt für die infektiöse Natur dieser Erytheme ausgesprochen, die er als abgeschlossene Gruppe „Erythèmes infectieuses", „Dermatites infectieuses" anführt.

Inzwischen hatten sich die Angaben über das Zusammenhängen von Hauterscheinungen mit akuten Allgemeininfektionen vermehrt und



ihre Pathogenese war genauer erforscht worden. C. Boeck[8]) hatte das Auftreten von Erythemen nach Anginen und Tonsillarabscessen wiederholt beobachtet. Über multiforme Erytheme als Komplikation der Blennorrhöe berichtete Finger[23]), Boinet[10]) beobachtete 1890 einen Fall von Pyämie mit Pemphigus und fand im Bläscheninhalt Mikroorganismen, die er auch bei einigen Fällen im Blute nachweisen konnte. 1891 entdeckte Tizzoni[85]) bei Septicämie in dem Blaseninhalt, mit dem die Haut bedeckt war, Staphylokokken. Etienne und Specker[20]) fanden bei einer plötzlich eintretenden Septicämie bei einer Tuberkulösen Tumoren auf der Haut, welche nicht zur Vereiterung neigten. Ähnliche Tumoren, die aus kleinzelligen Bindegewebsinfiltraten bestanden, fanden sich in Myokard, Niere und Leber und aus allen diesen züchteten sie denselben unbekannten, dem Pneumokokkus ähnlichen Erreger in Reinkultur, den sie auch schon intra vitam im Blut gefunden hatten.

Das unbestreitbare Verdienst jedoch, auf das Vorkommen echt metastatischer Dermatosen zusammenfassend hingewiesen und sie genauer erforscht zu haben, gebührt Ernest Finger. Unter Weichselbaums Leitung veröffentlichte er 1892—93 einen Beitrag zur Ätiologie und pathologischen Anatomie des Erythema multiforme und der Purpura, in welchem erstmalig sämtliche Methoden histologischer und bakteriologischer Forschung eingehend und exakt angewandt wurden. Es handelte sich bei Finger um eine ganz bestimmte Form des symptomatischen Erythema multiforme. Es war ja bekannt, daß zu verschiedenen Infektionskrankheiten Entzündung, insbesondere aber Eiterprozesse sich hinzugesellen und sie komplizieren. Über die Pathogenese dieser Dermatosen aber herrschte noch Unklarheit. Hier setzten die Untersuchungen Fingers aufklärend ein.

Er ging von der Auffassung aus, daß in allen Fällen, wo Erscheinungen an der Haut im Anschluß an oberflächliche oder tiefliegende Eiterungen sichtbar wurden, deren Ätiologie eine zweifache sein konnte. Man konnte zunächst an die Resorption toxischer Substanzen, Toxine aus dem Eiterherd in die Blutbahn denken, dann blieb die Dermatose immer noch eine toxische; man konnte aber auch zu der Ansicht gelangen, daß von jenen Eitererregern, die den primären Eiterherd hervorriefen, ein Teil in die Blutmasse, mit dieser in die Haut gelangte und hier lokal krankheitserregend wirkte. Dann konnte die Dermatose keine toxische, angioneurotische mehr sein, sie würde sich vielmehr als eine Metastase bakteritischer Natur darstellen. Es gelang Finger in zwei später ausführlich darzustellenden Fällen von Erythemen der Nachweis, daß es sich um bakterielle Metastasen in der Haut handelte.

Die von den älteren Autoren, zuletzt von Lewin mit Nachdruck vertretene „angioneurotische“ Entstehung dieser Dermatosen war

jedoch so allgemein Dogma, daß noch Kaposi (Lehrbuch der Hautkrankheiten, 4. Aufl. 1893) wohl die Tatsache der symptomatischen Erytheme als Komplikation mancher mit Entzündung und Eiterung einhergehender Krankheiten anerkannte, diese Dermatosen aber als toxisch-angioneurotische auffaßt, „indem das spezifische Kontagium die Gefäßnerven derart beeinflußt, daß es an der Haut zu einem Exanthem kommt". Die Forschung ging jedoch weiter. Vidal und Thérèse[94]) beobachteten 1894 bei einem Manne ein hämorrhagisches Erythem, das sich bei der Untersuchung als durch Streptokokkenembolie in die Hautgefäße entstanden darstellte. Singer[81a]) wies 1896 nach, daß sich die Exantheme des Abdominaltyphus, die bisher als angioneurotische Dermatosen galten, und auf die sich Kaposis oben zitierte Worte beziehen, als bakteritische, durch den Typhusbacillus bedingte Krankheitsherde darstellen. v. Düring[18]) nimmt in einem Beitrag zur Lehre der polymorphen Erytheme 1896 für einen Teil derselben eine embolische Entstehung als bewiesen an, wenn er auch noch für einen anderen Teil, und zwar für die von Unna „Erythantheme" genannten Erkrankungen eine Angioneurose als bedingenden Faktor für die Entstehung gelten läßt. Inzwischen hatte Finger[21]) 1896 wieder aus Weichselbaums Institut über eine Reihe neuer Fälle hämatogener Metastasen berichtet. Als Ursache der so geringen Bearbeitung dieses Gebietes führt er neben der Schwierigkeit der Untersuchung in den nicht letal endenden Fällen den Umstand an, daß die von ihm als „pyämische Dermatitis" bezeichnete Affektion so multiform sei, unter so verschiedenartigen klinischen Bildern auftritt, daß diese Tatsache der Zusammenfassung anscheinend verschiedener klinischer Bilder unter ein ätiologisches Moment bislang wohl hindernd im Wege gestanden habe. Nach und nach wurden jedoch weitere Fälle bekannt. Unna[87]) berichtete 1894 über eine staphylogene — ursprünglich im Heidelberger Pathologischen Institut unter Arnolds und Ernsts Anleitung von Deutsch bearbeitete — und eine streptogene Form der Erkrankung, die er als Pustulosis staphylogenes bzw. Phlyctaenulosis streptogenes bezeichnet hat. R. Meyer[66]) fand im Anschluß an Pyämie superfizielle Pustelbildung mit Staphylokokkenembolien der Papillen.

Von französischen Autoren sind noch Sabouraud und Orillard[70]) 1893 und Achard[1]) 1894 zu nennen; von Italien Pezzoli[72]) 1900.

Um die Jahrhundertwende verschaffte dann endlich Philippson[26]) der Metastase und Embolie in ihrer Beziehung zu diesen Exanthemen einen selbständigen Platz. Jarisch[44]) grenzte sie in seinem Lehrbuche 1900 als „metastatische exsudative Erytheme" bereits von den nach seiner Ansicht in dieselbe Gruppe gehörigen Arznei-Exanthemen ab. Im Gegensatz dazu wurden die Angaben Fingers von französischen Autoren, vor allem von Bodin[7]) 1901 gar nicht berücksichtigt. Dieser



meinte vielmehr auf Grund der Kritik an noch nicht einmal richtig verwerteten Untersuchungen französischer Autoren, „daß keine derselben vom Standpunkt der Untersuchungsmethode ganz einwandfrei sei, und es daher ebensowenig möglich sei, dieselben ernsthaft in Rechnung zu ziehen" [zit. nach Merk[65])]. Etwas mehr Bedeutung schrieb dann Ehrmann[19]) 1902 in Mraçeks Handbuch den in Rede stehenden Erscheinungen zu, obschon er sie durchaus nicht erschöpfend behandelt und eine echte Metastase — sich auf die Beobachtungen Singers stützend — nur bei Besprechung der Roseola typhosa erwähnt.

Mit dieser Abtrennung der „metastatisch exsudativen", Erytheme — wie sie von Jarisch genannt wurden — von den Angioneurosen wurde der Kampf gegen diese keineswegs eingestellt, vielmehr wurde versucht, ihnen überhaupt jede Daseinsberechtigung abzusprechen. Anlaß hierzu bot der bis zur Jahrhundertwende bestehende Gegensatz zwischen allgemeiner Pathologie und Hautpathologie. Während dort Embolie und Metastase in ihren Folgezuständen für die davon betroffenen Organe schon gewürdigt wurden, zog man hier diese Erscheinungen für die Erklärung von krankhaften Hautveränderungen selten in Betracht und wandte sie nur auf gewisse bakterielle Krankheiten und auf Granulome an. Im übrigen erklärte man den Zusammenhang zwischen inneren Krankheiten und Hautveränderungen trotz der Arbeiten Fingers und anderer noch immer durch die Nerven als Vermittler. Auf diese Weise suchte man der Pathogenese der akuten Exantheme bei akuten Infektionskrankheiten, der Arzneiexantheme, Erythrodermien, Erytheme, des Pemphigus, der Dermatitis herpetiformis und anderer bullöser Dermatosen, der Prurigo und pruriginösen Dermatosen gerecht zu werden. „In der Dermatologie nimmt die Lehre von der Ausbreitung der Krankheiten auf dem Nervenwege ihrer Bedeutung nach die Stelle ein, welche die Lehre von der Embolie und Metastase in der allgemeinen Pathologie besitzt" (Philippson). Wenn auch diese Ansicht nicht ganz richtig war — Unna hatte bereits wiederholt auf embolische Prozesse in seiner Pathologie der Haut zurückgegriffen —, worauf Jadassohn in seinem Referat 1904 hinwies, so war ihr doch eine gewisse Berechtigung nicht abzusprechen.

Vor allem Török und Philippson[74]), namentlich der erstere, haben dann recht energisch mit den Verfechtern der Angioneurosenlehre der Haut abgerechnet, die „kaum etwas tatsächlich Bewiesenes enthält". In ihrem Werke: „Allgemeine Diagnostik der Hautkrankheiten, begründet auf Pathologischer Anatomie 1895" führten die genannten Autoren dem Begriff der Entzündung an Stelle der Angioneurosenlehre restlos für die Hautpathologie durch. Gestützt auf die klinische Beobachtung der Entzündungsprozesse in der Haut kamen sie zu dem Schluß, daß der klassische Symptomenkomplex der Entzündung noch



nicht die einfachste Form der Gefäßreizung sei, sondern daß es in der Haut noch eine einfachere gibt, die sie „reaktive Reizerscheinungen" nannten. Klinisch bestehe diese einzig und allein aus kongestiver Hyperämie mit oder ohne Ödem, wozu histologisch noch Emigration und der Fibringehalt des Exsudates kommen. Bei den typischen Entzündungen treten hierzu noch weitere Gewebsveränderungen, wie Degeneration, Eiterung, Nekrose. Die erythematösen Hautveränderungen sind nichts anderes als reaktive Reizerscheinungen der Gefäße. Man habe eben bisher in den erythematösen Hautveränderungen etwas grundsätzlich Verschiedenes von anderen ähnlichen Veränderungen gesehen, nämlich von den gewöhnlichen entzündlichen. Dabei fänden sich aber auch nach den Anhängern der Angioneurosenlehre histologische Veränderungen — eine kleinzellige Infiltration, rote Blutkörperchen im Gewebe und Ödem des Bindegewebes —, die doch sicherlich auf entzündlicher Basis beruhten.

Die Ursache für die lange Verkennung des entzündlichen Charakters der Erytheme, meint Philippson, seien darin zu suchen, daß die gewöhnliche Beschreibung der Entzündung an der Haut sich nur auf hochgradige Fälle von Entzündung bezieht, bei denen es sich stets um Erkrankungen handelt, welche durch Ursachen hervorgerufen werden, die direkt von außen auf die Haut einwirken, oder die unmittelbar von außen in die Haut gelangen, oder, die zwar von innen in die Haut dringen, aber direkt von einem unter ihr liegenden Organe, also durch Ursachen, die ihre ihnen eigentümliche schädigende Wirkung ungeschwächt entfalten können. Gelangen aber auf dem Blutwege Entzündungserreger in die Haut, so sind die von ihnen hervorgerufenen Störungen viel milder, weil sie eben entweder ganz anderer Natur sind oder nur in abgeschwächter Form zur Wirkung gelangen können.

Die große Bedeutung der Frage wurde dann 1904 von Jadassohn[42]) auf dem Berliner Kongreß einer eingehenden Würdigung unterzogen. Er konnte dabei gleichzeitig auf weitere an seiner Klinik beobachtete Fälle von „infektiösen hämatogenen Dermatosen", wie er sie nannte, hinweisen. Auf seine Veranlassung hat auch Lebet[54]) damals die Gesamtzahl der bis dahin bekannt gewordenen Fälle zusammengestellt. Besonders wichtig und interessant in dem Vortrage Jadassohns ist der Umstand, daß er der von Philippson und Török bereits zum Tode verurteilten Angioneurosenlehre eine wenn auch außerordentlich beschränkte Daseinsberechtigung nicht absprechen will. Er bleibt zwar der Überzeugung, „daß wir nicht ohne Not, d. h. nicht, wo wir toxische Agenzien supponieren müssen, die auf das Gefäßsystem der Haut ebensowohl wirken können wie auf die zentralen oder peripheren Nerven — auf die Vorstellung der Angioneurosen rekurrieren müßten. Doch besteht die Berechtigung, an sie zu denken, selbst wo wir Exsu-



dation von Leukocyten sehen, solange namhafte Pathologen (Ziegler, Recklinghausen) die Möglichkeit angioneurotischer Emigration zugeben".

Weitergehende Unterstützung hat die Angioneurosenlehre in der Folge nur vereinzelt gefunden, immerhin wollen namhafte Kliniker, ich nenne von deutschen Autoren nur Unna, Jadassohn, Bettmann, ihrer nicht völlig entbehren und räumen ihr für bestimmte Fälle einen zwar beschränkten, aber berechtigten Platz ein. — In neuerer Zeit hat dann Kreibich[51a]) auf mehr kritisch vergleichendem Wege versucht, der Angioneurosenlehre die verlorene Anerkennung wieder zu gewinnen. Er deutete den Krankheitsbegriff „Angioneurose" als pathologische Innervation der Gefäße, „hämatogene Entzündung" als Entzündung durch direkte Schädigung der Gefäßwand und suchte auf Grund eigener und in der Literatur niedergelegter experimentell-klinischer und klinischer Beobachtungen den Inhalt dieser beiden Begriffe zu bestimmen. Da seitdem keine grundlegende Arbeit über die Angioneurosentheorie erschienen ist, möchte ich die Auffassung Kreibichs, die er nicht nur auf die Angioneurosen, sondern auch auf die Entzündung überhaupt angewandt wissen will, abschließend wiederholen: „Vasomotorische Veränderungen, mit ihnen die Entzündung, sind ein Reflex, entstanden durch Reizung an irgendeiner Stelle der afferenten Bahn. Ihre Reizung kann peripher und zentral erfolgen, die Reize können mechanische, thermische, urticarielle, ekzematophore, elektrische (sensible) und toxische sein. Der Reflex antwortet mit allen Formen der vasomotorischen Erregung und mit allen Formen der Entzündung. Der Reflex kehrt an die Stelle der peripheren Reizung zurück oder tritt auch an einer anderen Hautpartie auf und verrät dann häufig durch seine Art (Symmetrie, Lokalisation in einem metameralen Feld oder einer Grenzlinie) seinen zentralen Charakter. Die Reflexe dürften meistens zentrale sein, doch muß auch die Möglichkeit lokaler kurzer Reflexe zugegeben werden. Erregung vom Cerebrum aus kann als cerebraler Reflex in eine Parallele zu den spinalen Reflexen gestellt werden. Die vasomotorischen Veränderungen treten als rasche Reflexe und als Spätreflexe auf, bei welch letzteren zwischen afferentem Reiz und vasomotorischer Erregung ein verschieden langes Zeitintervall verläuft. Entscheidend für das Zustandekommen, für die Form, für die Höhe des Reflexes ist neben der Art und Intensität des afferenten Reizes die Labilität und Erregbarkeit des Reflexbogens. Sie kann angeboren, vererbt und erworben sein. —

Die „Dermatitis pyaemica" Fingers, die „infektiöse hämatogene Dermatose" Jadassohns hat im letzten Jahrzehnt an Bedeutung weiterhin gewonnen. Merk[64]) glaubte auf dem Budapester Kongreß 1909 durch die Bezeichnung „Pyämide" der Pathogenese der in Rede



stehenden Krankheiten genauer gerecht zu werden. Er wollte darunter Hauterscheinungen verstanden wissen, welche durch „pyämische Produkte auf hämatogenem Wege, oder allgemeiner gesagt, durch kreisende Stoffe in der Haut erzeugt werden". Er meinte die „Dermatitis pyaemica" Fingers ablehnen zu müssen, da man sich unter Dermatitis nach unserm heutigen Sprachgebrauch unwillkürlich einen allgemeinen flächenartig ausgebreiteten und, wie ich dem noch hinzufügen möchte, vor allem doch ektogenen Prozeß vorzustellen gewohnt ist. Aber auch die „Pyämide" haben keine restlose Anerkennung gefunden. Nach Werther[93]) ist die Diagnose „Pyämid" dann vollkommen gerechtfertigt, wenn dasselbe Bacterium im kreisenden Blut ebenso nachgewiesen wird wie in der kranken Haut, und zwar, wenn es hier in den Blutgefäßen nachgewiesen wird, so daß das Eindringen von der Oberhaut her ausgeschlossen ist. Aber auch diese Erklärung ist, wie Fraenkel[27]) 1913 zutreffend ausführte, nicht vollkommen. Er führte als Beispiel den Typhus abdominalis an, der Werthers Definition — wonach ein „Pyämid" vorliege, falls Hautausschlag und Allgemeinerkrankung durch denselben Erreger bedingt seien — weitgehend entspreche, ohne daß es deshalb jemand einfalle, die Roseola typhosa als Pyämid zu bezeichnen. Fraenkel glaubte allen in Betracht kommenden Veränderungen durch den Begriff der metastatischen Dermatosen oder, wie Jadassohn (l. c.) vorgeschlagen, infektiösen hämatogenen Dermatosen gerecht zu werden, einer Bezeichnung, der ich mich anschließen möchte unter gleichzeitigem Zusatz des dem ätiologischen Begriff Rechnung tragenden, charakterisierenden Beiworts der staphylogenen bzw. streptogenen metastatischen Dermatose.

A. Metastatische Dermatosen.

I. Staphylogene metastatische Dermatosen.

Akute Allgemeinerkrankungen mit Beteiligung der inneren Organe nfolge von Staphylokokkeninfektion sind in relativ großer Zahl bekannt geworden. Im Gegensatz dazu liegen über echte hämatogene bakteritische Hautmetastasen bei diesen Krankheiten nur wenige Beobachtungen vor. Bei dem großen Wert, den gerade das Verständnis der Pathogenese dieser Exantheme für gewisse Vorgänge der Hautpathologie hat, bei der Bedeutung, die gerade diesen Hauterscheinungen für die Prognosestellung bei den in Rede stehenden Erkrankungen zukommt, ist eine eingehende Verwertung der bisher vorliegenden Fälle und ihr Vergleich mit eigenen Beobachtungen wünschenswert.

Kasuistik.

Fall 1. [Deutsch-Unna[87]) 1894.]

16jähriges Mädchen erkrankte mit Kreuzschmerz und Schüttelfrost unter den Erscheinungen des akuten Gelenkrheumatismus. Tod nach 10 Tagen infolge



Meningen- und Lungenkomplikation. 2 Tage ante exitum zeigte sich auf der Brust und den oberen Extremitäten vereinzelt, vielfach dagegen auf dem Bauche und an den Beinen ein Exanthem, welches aus blauroten, linsengroßen, auf Druck verschwindenden Flecken bestand. Am nächsten Tage erschienen auf diesen Stellen vielerwärts stecknadelkopfgroße, mit wässerigem Inhalt gefüllte Bläschen, zuweilen auf hämorrhagischem Grund.

Bakteriologischer Befund: Agarkultur aus einem solchen Exanthemfleck ergab: Staphylococcus pyogenes aureus.

Sektion: Eitrige Myokarditis, multiple miliare Lungen-, Nieren-, Leber- und Darmabscesse. Absceß im rechten Psoas. Eitrige Periostitis am Kreuzbein, an den Bogen der Lendenwirbel; eitrige Pachymeningitis externa und Leptomeningitis spinalis.

Histologischer Befund: Im Zentrum der miliaren Abscesse fanden sich überall dieselben Kokken. In den Gefäßen waren ebenfalls die Kokken häufig, z. T. in embolischen Pfröpfen aufgelagert, z. T. frei im Lumen. Es bestand ein deutlicher Zusammenhang der Kokkenembolien mit den Hämorrhagien und miliaren Abscessen aller Organe. Der Inhalt der Pustel bestand aus Flüssigkeit, Detritus und Kokken. Am Boden der Pustel bildete ein dichter Rundzellenhaufen mit zentralen Kokkenkolonien offenbar den Mittelpunkt der Efflorescenz, und die gerade unter demselben befindlichen Capillaren waren strotzend mit Blut gefüllt und enthielten allein Kokken, so daß der ganze Prozeß durchaus den Eindruck von Kokkenembolien der Hautcapillaren, gleichwertig mit anderen pyämischen Metastasen machte. Es handelte sich um eine echte embolische Pustelerkrankung, deren Pusteln im histologischen Bau übereinstimmen. Unterhalb der Pustel sind alle Capillaren maximal erweitert und strotzend mit Blut gefüllt; diese Erweiterung überschreitet noch etwas den Bereich der Oberhauterkrankung. An den zentral unter der Pustel gelegenen Capillaren findet man Auswanderung von Leukocyten; ebenso sind die Oberfläche der Cutis nebst einer geringen Schicht Deckepithel, welche den Pustelboden bildet, von Leukocyten dicht durchsetzt. Die Kokken finden sich in größeren Haufen mit Vorliebe unterhalb der Hornschicht, aber sie durchsetzen zugleich auch diffus die ganze Pustel und bilden überall, auch an der Pustelbasis und in dem unterhalb der Pustel sich hinziehenden, geschwollenen Papillarkörper große, rundliche, unregelmäßige Herde. Die Leukocytose ist erst sekundär einen Tag nach dem Aufschießen der zunächst wasserhellen Bläschen und einen Tag vor dem Tode entstanden. Für die embolische Entstehung spricht auch die rapide Kokkenwucherung und weite Verbreitung am und im Pustelboden und in der Cutis. Dafür spricht auch das Vorkommen der Kokken in den Capillaren selbst. Allerdings sind sie hier nur in einzelnen Exemplaren, als Diplokokken oder höchstens in Häufchen zu vieren anzutreffen. Die Stachelschicht ist stark degeneriert. An einigen Pusteln liegen die Papillen ganz frei, an anderen sind sie mit wenigen, von Leukocyten durchsetzten Lagen von Stachelzellen bedeckt; der Rest der Stachelschicht hängt teils abgelöst an der Pusteldecke, teils ist er in Form kleiner und größerer Balken mitten in den Eiterpfröpfen der Pusteln vorhanden. Alle abgelösten Teile der Stachelschicht sind schwer tingibel, auch die Kerne sind schwer nachzuweisen. Einige der von der Pusteldecke hängenden Epithelreste sind balkenförmig komprimiert und erinnern an abgerissene Septen einer Pockenpustel. Doch sind alle Pusteln streng einkämmerig. Auch die seitliche Begrenzung der Pustel erinnert an variolöse Prozesse, indem die Stachelzellen — übrigens in sehr verschiedener Ausdehnung und Stärke — zu schwer tingiblen Bändern ausgezogen oder auch gequollen sind und dann einen kleinen peripheren Pustelkörper konstituieren. Ferner zeigt sich die Giftwirkung in der die Pustel umgebenden Oberhaut in einer Aufquellung



der oberen älteren Stachelzellagen, genau so weit, wie die Capillarerweiterung reicht. Es zeigt sich, daß das vesiculöse erste Stadium des Prozesses eine Aufquellung und Nekrose der älteren Stachelzellen aufweist, und daß das Bläschen innerhalb der oberen Hälfte der Stachelschicht entsteht und zu mehr oder minder ausgedehnter Nekrose der ganzen Stachelschicht führt.

Fall 2. [R. Meyer[66]) 1895/96.]

Im Anschluß an Furunkel der Stirn, hochfieberhafte schwere Allgemeinerkrankung (14jähriger Knabe). Über den gesamten Rumpf und die Streckseiten der Extremitäten diffus verteilt kleine stippchenförmige braunrote Punkte. Beugeseiten relativ, Gesicht völlig frei. Am nächsten Tage sind die kleinen petechienähnlichen Punkte z. T. zu kleinen mit schwappendem, opakem Inhalt gefüllten flachen Pusteln geworden, welche häufig gruppiert stehen. Alle Übergänge von Stecknadelkopf- bis zur Linsengröße. Sie liegen in einer nicht geröteten, nicht infiltrierten Umgebung. Besonders befallen ist der Rumpf, die Extremitäten, mit Ausnahme der Hände und Füße. Schenkelbeuge, Hals, Gesicht und Mundhöhle frei. Inguinaldrüsen nicht geschwollen. Nachts tritt der Tod ein.

Sektion: Leptomeningitis purulenta. Lungenabscesse, hypostatische Pneumonie. Pleuritis fibrinosa suppurativa. Nierenabsceß, Milztumor, Myocarditis suppurativa, Pericarditis fibrinosa purulenta.

Bakteriologischer Befund: In allen Abscessen Staphylokokkenhaufen. Aus Armvenenblut intra vitam, aus Pustel post mortem, aus Milzsaft: Staphylococcus pyogenes aureus.

Histologischer Befund: Bei den jüngsten Pusteln ist der verbreiterte Capillarkörper mit zahlreichen Leukocyten und Detritus gefüllt. Die Rundzellen setzen sich in ziemlich scharfer Grenze von dem eigentlichen Cutisgewebe ab, wo sich nur erweiterte Gefäße befinden. In der Mitte der Infiltration im Papillarkörper liegt eine circumscripte, intensiv blau gefärbte (Weigert) rundliche Stelle, welche aus unzähligen Kokken besteht. Erst nach Entfärbung der Kokken erschienen die z. T. noch wohlerhaltenen Endothelien der Gefäßwand, in deren Lumen der Kokkenhaufen lagert. Gerade über der Papille ist das Rete z. T. zerstört, z. T. in Resten erhalten, welch letztere ebenfalls mit Rundzellen durchsetzt sind. Über dem Rete ist die Hornschicht selbst intakt und blasenförmig abgehoben. Die Begrenzung der Pustel gegen die normale Oberhaut ist scharf. Die elastischen Fasern scheinen auch in der infiltrierten Zone erhalten. In den Gefäßen in der Tiefe der Haut gelang kein Kokkennachweis, wohl aber fanden sich in der Tiefe vereinzelte mit Staphylokokken beladene Leukocyten, welche in Bindegewebsspalten lagern. Weder die Schweißdrüsen noch ihre Ausführungsgänge enthalten Kokken, ebenso waren die Haarbälge in der Nähe der Pusteln frei davon.

Fall 3. [Finger[21]) 1896.]

Bei einem 4 Wochen alten Kinde treten im Anschluß an einen heftigen Darmkatarrh zahlreiche Furunkel an der ganzen Hautdecke auf. Der Tod erfolgt eine Woche später.

Sektion: Zahlreiche kleine Eiterherde in den Lungen, Bronchitis und leichte hypostatische Verdichtung der Lungen, Schwellung der Darmschleimhaut und des follikulären Apparates des Darmes, universelle Furunculose der Haut.

Bakteriologischer Befund: Im Blut, in den Eiterherden von Lunge und Haut Staphylococcus pyogenes aureus in großer Menge und in Reinkultur.

Histologischer Befund: Untersucht wurden nur die neben den Furunkeln bestehenden zahlreichen kleinen, dicht beieinander stehenden scharf runden Knötchen, die schon beim Betasten sich als im subcutanen Zellgewebe liegend erweisen ließen und sich bei Incision als kleine, nie über erbsengroße rundliche Absceßchen



des subcutanen Zellgewebes darstellten, über denen die vollständig intakte Haut noch verschieblich war. Es handelte sich um kleine Eiterherde, die vom subcutanen Fettgewebe, und zwar von den Blutgefäßen desselben ausgingen, sich sicher nicht von den Talg- und Schweißdrüsen entwickelten und mit diesen schon deshalb in gar keinem genetischen Zusammenhange sein konnten, weil sie tief unter dem Sitze dieser ihre Bildungsstätte hatten. Epidermis völlig normal, ebenso Cutis, die lediglich — wie in jedem kindlichen Organismus — sich zellreicher als beim Erwachsenen darstellt. Auch die Adnexe der Cutis, Schweiß- und Talgdrüsen und die Bälge der Lanugohaare sind absolut unverändert, nur daß sie unmittelbar über dem Absceßchen durch dessen mechanische Wirkung eine Zusammenschiebung ihrer Elemente in vertikaler Richtung erfahren haben. Mitten im Fettgewebe und nach allen Richtungen meist noch von normalen Fettzellen eingeschlossen, sitzt eine runde Anhäufung von zahlreichen, dichtgedrängten polynucleären Leukocyten, die an den Randpartien noch wohlerhalten, gegen das Zentrum zerfallen und reichlich mit kleinen Körnchen und Detritus vermischt sind, hier und da noch eine Fettzelle und Reste des bindegewebigen Gerüstes des Fettgewebes erkennen lassen, sonst aber keine anderweitigen zelligen Bestandteile. Begrenzt wird dieses zellige Infiltrat häufig von einem Zuge des bindegewebigen Gerüstes, so daß es den Eindruck macht, die eitrige Infiltration habe so lange sich ausgebreitet, als das wenig resistente Fett keinen Widerstand zu leisten vermochte, um, an den gröberen Bindegewebsbalken angelangt, hier vorläufig haltzumachen. Doch auch diese Bindegewebsbalken sind meist schon mehr oder weniger eitrig infiltriert und auch über dieselben hinaus breitet sich die eitrige Infiltration etwas aus, indem sie die Kontur der nächstgelegenen Fettzellen mit Eiterzellen umspinnt, ein Netzwerk bildet, dessen Maschen von Fettzellen, dessen Netz von dicht beieinander stehenden Leukocyten gebildet wird. Bei Weigertscher Färbung zeigten sich zahlreiche Kokken in den Abscessen, meist in den zentralen Partien der Infiltration in großen Haufen dicht gedrängt und von hier aus zahlreiche größere und kleinere Häufchen zwischen den Eiterzellen nach der Peripherie hin verteilt: Es handelt sich also um eine Vereiterung, eitrige Infiltration einer gewissen Anzahl von Fettträubchen des subcutanen Fettgewebes, deren Genese folgende ist: Beginn stets als eine eitrige Infiltration, die von den Blutgefäßen der größeren Bindegewebsbalken des subcutanen Fettgewebes ausgeht. Mitten in einer sonst noch ganz normalen Umgebung findet man in einem der gröberen Bindegewebsbalken ein Blutgefäß, und zwar nicht nur eine Capillare, sondern nicht selten auch ein größeres Gefäßstämmchen mit bereits deutlich differenzierter Wandung, dessen Inneres mit Leukocyten vollgepfropft ist. Ebenso findet man Leukocyten in der Wand, man findet sie in Gruppen und Haufen dem Gefäß anliegend, dieses umschließend. Nimmt die Menge der Eiterzellen zu, dann durchwuchern sie zunächst den Bindegewebsbalken, von dessen Blutgefäßen das Infiltrat ausgeht und gehen dann nach der Seite in das Fettgewebe über, dessen Zellen sie in mehrfacher Lage einschließen, so daß die dem Bindegewebsbalken nächsten Fettzellen je durch ein Band in mehrfacher Schicht nebeneinanderliegender Eiterzellen getrennt sind. Mit der Dichte und Ausbreitung der eitrigen Infiltration nehmen dann die Fettzellen ab und verschwinden schließlich, so daß wir dann ein knötchenförmiges, aus Eiterzellen gebildetes Infiltrat vor uns haben, das sich peripher zwischen den Fettzellen und um diese ausbreitet, sie verdrängt und sich so vergrößert. Es gelang nicht, in jenen Blutgefäßen, die den Ausgangspunkt der eitrigen Infiltration des subcutanen Fettgewebes bilden, Kokken nachzuweisen. Aber auch ohne diesen Umstand wird die Tatsache, daß die Talg- und Schweißdrüsen, die Haarbälge an dem Prozeß nirgends beteiligt sind, und die eitrige Infiltration in den tiefen Schichten des subcutanen



Gewebes beginnend, von Blutgefäßen ihren Ausgang nimmt, sowie daß endlich die Cutis an dem ganzen Prozeß nicht beteiligt ist, zu der Annahme zwingen, daß keine Infektion von außen, sondern eine Entstehung durch Metastasen vorliegt.

Fall 4. [Finger[21]) 1896.]

Kleines Kind erkrankte bald nach der Geburt an Bronchitis und multipler Furunculose — es starb 4 Wochen alt.

Sektion: Bronchitis tuberculosa, neben mehreren größeren zahlreiche kleine, im subcutanen Gewebe sitzende, z. T. noch uneröffnete, z. T. durch enge Fistelöffnung nach außen kommunizierende Abscesse.

Bakteriologischer Befund: Kultur aus Blut und Furunkel ergab: Staphylococcus pyogenes aureus.

Histologischer Befund: Die Verhältnisse liegen ähnlich wie bei dem vorher beschriebenen Falle. Die Veränderungen sind insofern etwas weiter vorgeschritten, als ein Teil der Absceßchen sich durch schmale Fistelöffnung nach außen entleert. Auch in diesem Falle ist der Nachweis von Kokken in den Blutgefäßen nicht gelungen, aber Sitz und Entstehung der Infiltrate, die Tatsache, daß Kulturen aus dem Blute Staphylococcus pyogenes aureus ergaben, der ganze pyämische Prozeß, dem das Kind erlag, sprechen dafür, daß die untersuchten Absceßchen metastatischen Ursprungs sind.

Klinisch nimmt Finger an, daß in beiden Fällen eine Furunculose zunächst durch direkte Infektion von außen entstanden ist; von diesen Furunkeln aus kam es zu einer Infektion des Blutes und Eindringen der Staphylokokken in die Blutbahn. Die im Blute kreisenden Staphylokokken bedingten nun durch Eindringen in das subcutane Fett hier jene multiplen kleinen Absceßchen.

Fall 5. [Finger[21]) 1896.]

Eine 36jährige Frau wird mit Endocarditis acuta, Vitium cordis, Nephritis acuta, Hemiplegia dextra ex Embolia arteriae fossae Sylvii aufgenommen. An der Haut des Abdomens und an der Brusthaut bis zur Mamma herauf finden sich hauptsächlich rechts dicht gedrängt stehende, hanfkorn- bis linsengroße lebhaft rote Knötchen mit entweder ganz normaler Umgebung oder mit zartem roten Halo. Mehrere derselben tragen an der Spitze ein kleines Pustelchen; dazwischen zahlreiche bis überlinsengroße halbkugelig prominierende Pusteln.

Sektion: Endocarditis acuta cum insufficientia valvulae mitralis, aortae et tricuspidalis, stenosis ostii venosi sin. Hypertrophia et dilatatio cordis, Embolia arteriae fossae Sylvii sin. subsequente, Encephalomalacia. Infarctus pulmonis utriusque. Infarctus anaemic. renum. Exanthema papulo-vesiculosum in abdomine. Hyperaemia hepatis et renum.

Bakteriologischer Befund: Kulturen aus Blut, Papeln und Pusteln auf Agar ergeben zahlreiche Reinkulturen von Staphyl. pyog. aur.

Histologischer Befund: Was sich klinisch als Papel darstellt, bestand anatomisch im wesentlichen in einem miliaren Absceß der tieferen Schichten des Stratum reticulare cutis. Hier fanden sich, zwischen die Bindegewebsbündel eingelagert, diese auseinanderdrängend und teilweise ersetzend, Herde von spindelförmiger bis rundlicher Gestalt, die nach der Umgebung zu scharf absetzend von dicht beieinander stehenden, gut erhaltenen Eiterzellen gebildet wurden. Diese miliaren Eiterherde sind von den Adnexen der Cutis, von den Follikeln, Talg- und Schweißdrüsen völlig unabhängig, bergen aber in ihrem Innern ein von dichtgedrängten Kokken vollgepfropftes, wohl auch erweitertes Blutgefäß. In manchen dieser Abscesse sind die Kokken noch innerhalb des Blutgefäßes eingeschlossen, auf dessen Lumen beschränkt, in anderen hingegen hat bereits die Auswanderung der Kokken aus den Blutgefäßen, die Überwanderung in das eitrige Infiltrat begonnen. Bedeckt wird dieser miliare Absceß von Epidermis,



Rete Malpighi, Stratum papillare und den obersten Schichten des Stratum reticulare cutis. Die Papillen sind etwas zellreicher, sonst aber normal. Ganz auffällige Veränderungen bieten aber die Blutgefäße der Cutis in der Nachbarschaft der miliaren Abscesse. Sie sind meist sehr bedeutend erweitert; diese Erweiterung ist entweder gleichmäßig oder sie ist ungleichmäßig varikös. Das Lumen der Gefäße ist entweder erfüllt mit Blut, roten und auffallend zahlreichen weißen Blutkörperchen, oder es ist erfüllt von Blutkörperchen, die in einem Maschenwerk von zartem, fädigem, durch die Weigertsche Färbung schön darzustellendem Fibrin deponiert sind, oder endlich das Lumen ist ausschließlich von einem dichten Gewirr von Fibrinfäden erfüllt. Stets ist das perivasculäre Bindegewebe von Massen dichtgedrängter, die Capillaren umscheidender Eiterzellen infiltriert. Diese Veränderungen der Blutgefäße bilden sich am intensivsten über und neben den miliaren Eiterherden, sie sind aber auch in größerer Distanz vorzufinden und reichen selbst bis in das subcutane Fettgewebe. Nur beschränkt sich an solchen vom Eiterherde entfernten Blutgefäßen die Veränderung auf Dilatation, Erfüllung des Lumens mit Blutkörperchen oder Fibrin, während die perivasculäre eitrige Infiltration sehr geringgradig ist oder ganz fehlt. Die zweite Efflorescenz des Exanthems, die linsengroßen Pusteln, stellen sich histologisch dar als kleinste Abscesse des Stratum reticulare und papillare cutis, die die Epidermis über sich z. T. zur Einschmelzung gebracht haben, z. T. schon nach außen perforiert sind. Es ist eine ziemlich scharf abgegrenzte, rundliche Anhäufung dichtgedrängter Eiterzellen, denen im Zentrum reichlich Detritus beigemischt ist. Die Eiteransammlung sitzt hauptsächlich im Strat. retic. cutis, hat aber nach oben hin eine Anzahl Papillen der Cutis, sowie Zapfen des Rete mit in ihren Bereich gezogen und zur eitrigen Einschmelzung gebracht, so daß sie nur von einigen Schichten verhornter Epidermiszellen, die über ihre Kuppe hinziehen, gedeckt ist, oder aber es fehlt auch diese und die Decke wird von einer Schicht dichter eingeschrumpfter, nur an den Kernen kenntlicher (wohl zu Borke eingetrockneter) Eiterzellen gebildet. Die den Infiltraten nächsten Papillen sind gleich den zwischen ihnen befindlichen Retezapfen von Eiterzellen durchsetzt. In der Nachbarschaft des Infiltrats finden sich bis in größerer Distanz analoge Veränderungen an den Capillaren: einfache und varicöse Erweiterungen, strotzende Füllung mit Blut oder Fibringerinnseln, sowie perivasculäre Infiltration, ähnlich wie um die obenerwähnten miliaren Abscesse der Subcutis. In diesen oberflächlichen Abscessen verteilt finden sich nur einzelne Kokkenherde im Eiter und Detritus. Jeder Zusammenhang zwischen diesen eben erst entstehenden Pusteln und den Anhangsgebilden der Cutis ist auszuschließen. Es liegt in diesem Falle ein Exanthem vor, das klinisch recht multiform, polymorph erscheint, indem es gebildet ist aus Flecken mit zentralen Knötchen (Erythema papulatum), lenticulären Papeln und Pusteln.

Histologisch verwischen sich diese Grenzen. Wir haben es bei allen Efflorescenzen mit Bildung miliarer Abscesse im Bindegewebe zu tun, die nur nach Größe und Sitz verschiedene Bilder darstellen. Geht die Bildung des Abscesses von den tiefen Schichten der Cutis aus, hat er noch keine bedeutende Größe erreicht, dann wird das Eiterinfiltrat im Verein mit den nachbarlichen Gefäßveränderungen eine Elevation der erkrankten Stelle bedingen, die, da der eitrige Inhalt durch die dicken, es bedeckenden Schichten nicht durchzuscheinen vermag, den Eindruck einer auf eine kleine Fläche begrenzten Infiltration macht, die sich als Papel präsentiert. Entwickelt sich das Infiltrat in den oberen Schichten der Cutis und des Papillarkörpers, ist die Eiteransammlung reichlicher, die Dicke der sie bedeckenden Schichten unerheblicher, dann vermag schon das freie Auge festzustellen, daß es sich um eine umschriebene Eiteransammlung, einen miliaren



Hautabsceß handelt. Beide Formen sind aber anatomisch nur Übergänge des einen aus dem anderen.

Fall 6. [Finger[21]) 1896.]

34 jähriger Mann bekam im Anschluß an eine Halsphlegmone eine Pleuropneumonie. Am Tage vor dem Tode traten ziemlich akut in großer Menge elevierte Roseolaflecken auf, deren Oberfläche hier und da ein kleines Pustelchen zeigte und die sich über den Stamm, die unteren Extremitäten, weniger die oberen, rasch ausbreiteten.

Sektion: Eitrige Entzündung des Bodens der Mundhöhle, des Bindegewebes am Halse, Pleuritis fibrinosa sinistra, Pericarditis rec., Nephritis acuta parenchymatosa, akuter Milztumor.

Bakteriologischer Befund: Kultur aus Phlegmoneneiter, Herzblut und dem durch Incision der Papeln gewonnenen Sekret ergab aus den beiden ersteren Reinkulturen des Streptococcus pyogenes und eines eigentümlichen virulenten Staphylokokkus. Die Kulturen aus den Hautefflorescenzen ergaben ausschließlich letzteren Staphylokokkus.

Histologischer Befund: In der Epidermis ist an äußerst zahlreichen Stellen die Hautschicht vom Rete Malpighi durch eine ganz umschriebene Ansammlung von Eiterzellen abgehoben. Diese Stellen, äußerst zahlreich, sind in ihrer Entwicklung sehr verschieden weit vorgeschritten. Sie sind meist flach, haben im Durchschnitt die Form einer flachliegenden Linse, seltener nur sind sie rundlich oder unregelmäßig und dringen dann tiefer in das Rete ein. Begrenzt werden diese Eiteransammlungen nach oben hin von der brückenförmig über sie hinziehenden Hornschicht, seitlich und unten von den Zellen des Rete, die mit Ausnahme der Kompression und der Ausziehung der der Eiteransammlung zunächstliegenden Zellreihen keine Veränderungen zeigen, wohl aber dort, wo sie die Eiterzellenanhäufung einschließen, mit reichlichen Eiterzellen durchsetzt sind. Diese Eiterzellen kommen in Zügen aus den Blutgefäßen des Papillarkörpers und machen durch ihre Anordnung den direkten Eindruck, als ob auch sie der Eiterzellenansammlung zustreben würden. Der Inhalt dieser kleinen Pustelchen sind fast ausschließlich Eiterzellen, der der größeren etwas fädig geronnenes Fibrin. Ähnliche Pustelchen finden sich auch in der Nachbarschaft der Haare als scharf umschriebene rundliche, von Epithelzellen eingeschlossene Ansammlungen von Eiterzellen innerhalb der äußeren oder zwischen der inneren und äußeren Haarwurzelscheide. Ähnliche Veränderungen in Papillarkörper und Cutis. Die Papillen, die, was ihre Größe und ihr Verhältnis zu den Retezapfen betrifft, nichts Abnormes bieten, erscheinen allüberall mit Eiterzellen infiltriert. Die Blutgefäße des Papillarkörpers sind auffallend erweitert, strotzend mit vorwiegend weißen Blutkörperchen gefüllt; das perivasculäre Gewebe ist dicht von Rundzellen, unter denen die polynucleären überwiegen, infiltriert. Die Infiltration begleitet den ganzen Verlauf der Gefäße im Stratum papillare. Auch im subcutanen Bindegewebe und Fettgewebe dieselben Veränderungen der Blutgefäße: Erweiterung, entzündliche Leukocytose und perivasculäre Infiltration. Außer den obenerwähnten in den Haarbalgscheiden sitzenden umschriebenen Ansammlungen von Eiterzellen zeigen die Haarbalgscheiden eine lockere Durchsetzung mit zwischen die Epithelzellen eingekeilten Eiterzellen, und ein lockeres Infiltrat von Eiterzellen im Bindegewebe. Die zu den Haarpapillen ziehenden Blutgefäße zeigen Erweiterung, dichte Erfüllung mit Eiterzellen, perivasculäre, aus Eiterzellen bestehende Infiltration. Die Muskelbündel der Arectores pili ebenfalls mit Zügen von Rund- und besonders Eiterzellen durchsetzt. Schweißdrüsen und deren Umgebung völlig normal. Gleichartige Infiltrate im periglandulären Gewebe der sonst normalen Talgdrüsen. — Spärliche Kokkenbefunde stets nur einzeln, nie in Häufchen im



Bindegewebe der Papillen, im Inhalt der kleinen Pusteln und in kleinen Häufchen in den Bindegewebsspalten des subcutanen und des Fettgewebes; aber im Verhältnis zu der Intensität des Prozesses nur gering.

Fall 7. [Lebet[54]) 1903.]

7jähriger Knabe, im Anschluß an kleine, später eiternde Verletzung am Fuß, im Verlauf der nächsten 10 Tage Schwellung, Schmerzen am linken Bein und schließlich Allgemeininfektion mit Exanthem. Bei der Aufnahme fand sich auf der Mitte der Achillessehne eine braune Kruste von der Größe eines Zweifrankenstücks, unter der sich eine rote sanguinolente Oberfläche zeigte. Brust, Bauch und Rücken von einem Exanthem bedeckt, das aus zum Teil nicht konfluierenden spitzen Pusteln von Stecknadelkopfgröße besteht. Die Pusteln sind resistent und von einem blaßroten schmalen Hof umgeben. Vereinzelte sind genabelt. Irgendeine charakteristische Gruppierung läßt sich nicht feststellen. Alle Pusteln sind nahezu im gleichen Entwicklungsstadium. Unregelmäßig zwischen den Pusteln zerstreut finden sich andere Efflorescenzen. Es sind unscharf begrenzte Flecke fast in Größe der Pusteln, aber in beschränkter Zahl. Im Zentrum lebhaft rot gefärbt, werden sie gegen die Peripherie blasser. Bei Druck bleibt das Zentrum als hämorrhagischer Fleck bestehen, während die Peripherie abblaßt. Das Zentrum ist leicht prominent: eine kleinste Papel. Außerdem findet man Knoten in geringer Zahl, die an der Grenze der Haut und des Unterhautzellgewebes liegen, in der gleichen Lokalisation wie die Pusteln, bis zu Kirschkerngröße, hart, abgerundet, mit unscharfen Grenzen oder als kleine Ketten aneinandergereiht. Über diesen Knoten ist die Haut weniger beweglich als über den benachbarten Partien, sie ist verdickt, infiltriert. Die Knoten sind auf ihrer Unterlage verschieblich und auf Druck schmerzhaft. Wesentliche Änderungen des Zustandes traten bis zum Tode nicht ein. Einzelne Knoten verkleinerten sich zusehends, andere verschwanden völlig. Nach 14 Tagen Exitus.

Sektion: Pericarditis fibrinosa purulenta, purulente Lungen- und Niereninfarkte, rechtseitiger Psoasabsceß, Leber und Milz ohne Abscesse, von normaler Größe.

Bakteriologischer Befund: In den Pusteln fanden sich grampositive Kokken (Staphylokokken), Blutkultur ohne entscheidendes Ergebnis.

Histologischer Befund: Untersuchen der Pusteln war nicht möglich. Die Knoten ergaben an Serienschnitten: Epidermis und oberste Cutisschichten normal, nur stellenweise Vermehrung der fixen Bindegewebszellen und leichte Lymphocyteninfiltration. In den tieferen Cutisschichten, und besonders in der Subcutis, fand sich meist ein großer runder oder ovaler Infiltrationsherd. Die Grenzen waren ziemlich unregelmäßig. Die Herde bestanden aus kleinen Rundzellen und aus großen Zellen mit mehr oder weniger epitheloidem Kern an der Peripherie. Aber die große Mehrzahl und besonders die Zellen des Zentrums waren Eiterkörperchen. Die elastischen Fasern waren — besonders im Zentrum — geschwunden, desgl. die kollagenen Fasern: es handelte sich um kleine subcutane Abscesse, in denen man nach Gram Diplokokken in verschiedener Menge in Haufen oder vereinzelt nachweisen konnte. An der Peripherie der Abscesse fand sich eine geringe Infiltration, die im wesentlichen die Gefäße begleitete. In Abscessen von gewisser Größe an fand man kein Gefäß mehr, auch keine Überreste elastischer Fasern aus diesen, und wenn sie sich fanden, so konnte man sie nicht in den Eiterherd verfolgen. Im Lumen eines Gefäßes mittlerer Größe fanden sich Eiterkörperchen und Staphylokokken, das Endothel war in Proliferation.

Trotzdem es nicht leicht war, die Muscularis des Gefäßes zu unterscheiden, handelte es sich um eine Unterhautvene. An einzelnen Stellen hatte man den Eindruck einer Kommunikation zwischen Vene und Absceß. In der Umgebung



der Abscesse fanden sich einige gut erhaltene Arterien, in deren unmittelbarer Umgebung hier und da eine leichte Infiltration vorhanden war. Die Schweißdrüsen waren meist frei, einige der tiefsten waren von einer diffusen, nicht eitrigen Infiltration eingescheidet.

Es handelte sich zweifellos um 3 Formen von Hautmetastasen: um superfizielle Pusteln, um ein metastatisches Exanthem, hämorrhagische Papeln und Knoten in den tieferen Cutislagen und im Unterhautgewebe. Eine Entscheidung. ob die Venen der Ausgangspunkt der Abscesse waren, war nicht möglich, obgleich vieles dafür sprach. Besonders wird betont, daß einige der Knoten nicht vereiterten, sondern von selbst zurückgingen. Eine Beziehung der Knoten zum Erythema nodosum lehnt L. ab.

Fall 8. [Biland[6]) 1905.]

21jähriger Mann erkrankt mit Schmerzen im rechten Oberarm und Schultergelenk. Die Schulter zeigt deutliche Schwellung, die Haut darüber fleckige Rötung. Dazu Fieber, allgemeine Mattigkeit, profuse Schweißausbrüche. 4 Tage später Schmerzen im linken Knie, rote schmerzhafte Flecken auf dem linken Fußrücken und oberhalb des linken Fußgelenkes. Beim Harnlassen leichtes Brennen im Verlauf der ganzen Harnröhre während 2—3 Tagen. Am nächsten Tage plötzlich starke Schmerzen im linken Hoden mit stetig zunehmender Schwellung. In der Mitte des linken Fußrückens ein hochrotes, später blaurot verwaschenes, leicht unregelmäßig erhabenes Infiltrat, das nur in der Tiefe der Haut zu fühlen ist. Es ist nirgends scharf abgesetzt. In der Mitte, wo die Druckempfindlichkeit circumscript ausgesprochen ist, hat man den Eindruck einer geringen Weichheit. Vorn am Unterschenkel ein erst roter, später blauroter, gleichmäßig erhabener Fleck mit verwaschenen Grenzen: ein durch die ganze Cutis hindurchgehendes und bis in die Subcutis hineinreichens Infiltrat, das in der Mitte sich sehr derb anfühlt. An der Vorderfläche des rechten Unterschenkels ein weiteres derbes Infiltrat an der Grenze von Cutis und Subcutis. Die Cutis darüber noch verschieblich. Am linken Unterschenkel in der Umgebung des Knotens, am rechten Unterschenkel, in beiden Leisten und am rechten Vorderarm einige wenige kleine halbkugelige Pusteln auf gerötetem Grunde, z. T. von einem Lanugohaar durchbohrt.

Krankheitsverlauf: Chirurgische Behandlung des Abscesses an der Schulter, dem eine Osteomyelitis des Akromions zugrunde lag. Die übrigen Staphylokokkenmetastasen, denn um solche handelte es sich, gingen spontan und in kurzer Zeit zurück. Ebenso die Urethritis, die Bursitis suprapatellaris, als auch die Epididymitis.

Bakteriologischer Befund: Im Blut, im Urethralsekret, im Schulterabsceß, in der Epididymitis, in den kleinen Hautpusteln und in dem oberhalb der Malleolen vorne am linken Unterschenkel gelegenen Hautinfiltrate, welches excidiert wurde, Reinkulturen von Staphylococcus aureus.

Histologischer Befund: Das excidierte Hautstück wurde in Serienschnitten untersucht und speziell auf elastische Fasern und Kokken gefärbt. Die Epidermis und die oberflächlichen Schichten der Cutis weisen außer einer hier und da vorhandenen Infiltration mit Leukocyten keine Veränderungen auf. Dagegen ist in den tieferen Schichten der Haut und im subcutanen Fettgewebe ein großer, ziemlich scharf und unregelmäßig begrenzter Infiltrationsherd mit zentraler Erweichung vorhanden. Die Infiltration besteht vor allem aus mehrkernigen Leukocyten. Daneben finden sich Trümmer elastischer Fasern. Die Färbung nach Gram ergibt die Anwesenheit von zahlreichen kleinen Kokkenhäufchen im Infiltrationsherd.

Die Gefäße, ganz besonders die Venen, zeigen ausgesprochene Veränderungen: z. T. rote, z. T. weiße Thromben im Lumen, Veränderung der Wandung in Form



von Endo-, Meso- und Periphlebitis, mit teilweisen Zerstörungen der elastischen Elemente, erweiterte, prall mit Leukocyten angefüllte Capillaren, Leukocytenansammlung um die arteriellen Gefäße, an einer Stelle ein Thrombus in einer Arterie. In einer Vene fand sich bei Färbung nach Gram ein kleines Staphylokokkenhäufchen. Diese Gefäßveränderungen waren im Infiltrationsherde unregelmäßig zerstreut. Ein zentrales größeres Gefäß war nicht zu finden.

Es handelte sich um eine echte Staphylokokkenmetastase im Unterhautzellgewebe, die klinisch große Ähnlichkeit mit den Knoten des Erythema nodosum hatte. Die Allgemeinerkrankung wurde als eine sog. kryptogenetische Staphylokokkenpyämie aufgefaßt mit auffallender Neigung der Staphylokokkenherde zur Involution ohne Abscedierung.

Fall 9. [Strandberg[92]) 1912.]

41 jährige Frau erkrankte im Anschluß an Darmkatarrh mit Fieber, Allgemeininfektion mit Auftreten einer vesiculo-pustulösen Blase mit rotem, nicht erhabenem Rande, die platzte und einen eitrig-hämorrhagischen Inhalt entleerte. Es entstand daraus ein Geschwür, dessen Boden die nekrotische Cutisoberfläche bildete. Daneben bestanden lebhaft rote, harte, etwas schmerzende Infiltrate in verschiedener Tiefe der Haut. In deren Mitte fanden sich vereinzelte hämorrhagische Partien. Diese Infiltrate schmolzen ein, es bildeten sich von blaurotem, infiltriertem Wall umgebene Vesico-Pusteln, deren Inhalt ebenfalls z. T. eitrig hämorrhagisch, z. T. auch ohne Abscedierung resorbiert wurde. Derartige Pusteln fanden sich zu 4 bis 6 auf der Innenseite jeden Schenkels, über jedem Knöchel des zweiten und dritten Fingers der rechten Hand; die Infiltrate zu 5 bis 6 auf jeder Hinterbacke, ein haselnußgroßes auf der linken Wange, ein 5 : 2 cm großes auf der Streckseite des Unterarms. Auf beiden Waden fand sich ein 20 : 8 cm langes druckempfindliches Infiltrat in der Subcutis. Geschwüre fanden sich auf der Außenseite des rechten Knies und der Endphalanx des rechten Zeigefingers. Lippen und Zunge geschwollen, z. T. infiltriert und mit vesikelartigen Bildungen bedeckt.

Krankheitsverlauf: Unter allmählichem Fieberabfall bilden sich die Infiltrate sowie die Vesicopusteln zurück, die Geschwüre heilen ab.

Bakteriologischer Befund: Aus den Vesicopusteln, aus dem Infiltrat der Schenkel und aus Blut wurde Staphylococcus pyogenes aureus gezüchtet.

Histologischer Befund: Die Untersuchung eines Geschwüres ergab eine ziemlich scharfe Grenze zwischen dem gesunden Gewebe und dem aus einem mit Rundzellen infiltrierten Gewebe bestehenden Geschwürsboden. Die Hautgefäße waren teilweise thrombosiert und von Herden mit Rundzelleninfiltration umgeben. Im Entzündungsgewebe fanden sich reichlich grampositive Kokken, teils zerstreut, teils in dichten Klumpen.

Klinisch wurde der Fall als Septico-Pyämie mit Metastasen in der Haut aufgefaßt.

Fall 10. [Werther[93]) 1913.]

28 jährige Frau kränkelte nach Abort ein Jahr lang. 4 Wochen vor dem Tode trat ein Ausschlag auf, der auch die äußeren Genitalien befallen hatte. Am Leib befand sich ein roseolaähnliches fleckiges Erythem, im Zentrum dieser Flecke hier und da ein Bläschen. Daneben bestand Nephritis, Bronchitis, Schmerzhaftigkeit des Uterus und der Parametrien.

Sektion: Multiple Infarkte und Narben in den Nieren, Lungeninfarkte, Milztumor, Endometritis adhaesiva, chronische kryptogene, wahrscheinlich von den Endometrien ausgehende Sepsis.

Bakteriologischer Befund: Im Blut und in den Pusteln Staphylococcus pyogenes aureus et citreus.



Histologischer Befund: Biopsie vom Finger: Thrombose der tiefen Hautgefäße, perivasculäre Infiltrate und Blutaustritte von der Muskelgrenze bis in die Papillen; die Schweißdrüsen durch Ödem auseinandergedrängt.

Fall 11. [Fraenkel[26]) 1896/1913.]

30jähriger Mann erkrankte 5—6 Tage vor der Einlieferung ins Krankenhaus mit Schmerzen in den Beinen. Am zweiten Krankheitstage sollen sich rote Flecken, „Nesseln", in der Haut eingestellt haben, am letzten Tage im Hause seien auch blaue Flecken aufgetreten. Bei der Aufnahme fand sich ein intensiv rosarotes, nesselartiges Exanthem, besonders an den Beinen und am Rücken. Außerdem sah man stecknadelkopf- bis fünfpfennigstückgroße, blaurote Petechien am reichlichsten am Rücken, spärlicher an den Beinen, etwas reichlicher auf der Brust, der Stirn und der linken Wange, auch am linken Lidrande und auf beiden Conjunctiven. Am nächsten Tage war die Urticaria geschwunden. In den Papeln an der Stirn, den Händen, den Unterarmen und am Rumpfe erkennt man deutlich kleine Eiterpunkte. Am Nachmittag erfolgte der Tod.

Sektion: An der Insertion eines etwas verkürzten Sehnenfadens der Mitralis ein längliches, kleines Ulcus mit nekrotischem Grunde, im linken Vorhof ein von flachen, pilzförmigen Auflagerungen bedecktes Geschwür. Metastasen in den Nieren, in der Magen-, Darm-, Harnblasenschleimhaut, im Gehirn und den Netzhäuten. Auf der Haut zahlreiche blaue bis in die Subcutis reichende Petechien, die z. T. einen kleinen, bisweilen borkig eingetrockneten Eiterpunkt in der Mitte erkennen lassen.

Bakteriologischer Befund: Aus dem Blut durch Kultur Staphylococcus aureus.

Histologischer Befund: Die untersuchten Hautstücke zeigen sowohl im Papillarkörper als in der Grenze dieses gegen die retikuläre Schicht, als endlich in der Subcutis umschriebene Herde. In allen tritt als wesentlichster, gleichmäßig wiederkehrender Befund, namentlich an mit polychromem Methylenblau gefärbten Schnitten, die Verstopfung der zu den betreffenden Bezirken gehörigen Arterienästchen und ihrer Verzweigung durch Kokkenmassen in die Erscheinung. Im Mittelpunkt der Erkrankung steht die intravasculäre, genauer ausgedrückt. intraarterielle Ansiedlung der Krankheitserreger; sie sind nicht nur in dem zierlichen Capillargebiet des Papillarkörpers, sondern auch in den größeren Arterienästen der Subcutis zu finden. Speziell an einem der oberflächlich gelegenen Papillenherde macht der verstopfte Gefäßbezirk den Eindruck einer durch künstliche Injektion mit einer dunkelblauen Masse bewirkten Füllung. Die Papillen selbst sind geschwollen und mit einem zelligen Exsudat durchsetzt, dessen einzelne Elemente z. T. in feine Bröckel zerfallen sind. Die Oberhaut haftet hier nur locker, die tiefsten Reteschichten sind gequollen und nehmen nur undeutliche Kernfärbung an. Staphylokokken sind in dichten Schwärmen zwischen die einzelnen Epithelzellenlagen eingedrungen und reichen bis an die Hornschicht heran. In sehr ausgiebiger Weise ist das Capillargefäßnetz des Unterhautfettgewebes von Staphylokokkenhaufen verstopft. Hier hat das in der Umgebung der verstopften Gefäße etablierte Exsudat einen ausgesprochen hämorrhagischen Charakter angenommen. An einem größeren, in der Subcutis gelegenen Arterienstämmchen und in dessen einzelnen Ästen ist die Gefäßwand teils in der ganzen Dicke, teils nur in einzelnen Schichten von zelligen, bakterielle Beimengungen enthaltenden Exsudatmassen durchsetzt und das Lumen durch Bakterienpfröpfe und weiße oder gemischte Thromben verlegt. Von einem größeren in der Subcutis gelegenen Herd aus lassen sich bis in die benachbarten Haarbälge und die Körper einzelner Knäueldrüsen hinein Exsudatmassen mit freiliegenden Staphylokokken verfolgen. Die erkrankten Gefäßwände sind nicht nur für weiße, sondern auch für rote Blut-



körperchen durchgängig gemacht worden, und es ist zur Bildung hämorrhagisch eitriger Exsudate gekommen, die klinisch als Petechien mit eitrigem Zentrum imponierten. Es lagen also die Folgezustände einer Verschleppung der von der geschwürig zerfallenen Herzklappe ins Blut eingedrungenen Staphylokokken in das arterielle Gefäßgebiet der Haut vor, bei gänzlicher Unbeteiligung der Hautvenen.

Das jene Hautaffektion einleitende, bei der Aufnahme des Pat. beobachtete, als Erythema urticatum aufzufassende, später wieder geschwundene Exanthem ist gleichfalls mit der Invasion der Staphylokokken in das Gefäßgebiet der Haut in Verbindung zu bringen.

Fall 12. [Fraenkel[26]) 1913.]

31 jähriger Arbeiter am 3. X. 1908 aufgenommen, hat noch bis 30. IX. gearbeitet. Führt seine Erkrankung auf eine vor 3 Wochen erfolgte Durchnässung zurück und habe seitdem öfter gefroren, habe in letzter Zeit häufig an Furunkeln gelitten. Die Haut des Mannes ist blaß, über Rumpf und Extremitäten verteilt sieht man zahlreiche linsengroße blaurote Flecke mit rotem Hof. Am Herzen systolisches Geräusch, Milz eben palpabel. Am nächsten Tage auf dem Handrücken und den Vorderarmen zahlreiche stecknadelkopfgroße Pusteln mit rotem Hof. Abends Nackensteifigkeit, Lumbalpunktat steril. Tod nach 2 Tagen bei dauernd hohem Fieber.

Sektion: Am rechten Vorderarm, auf der Streckseite nahe der Hand, finden sich in einer Ausdehnung von 5 qcm von einem roten Hof umgebene Bläschen mit teils wasserhellem, teils eitrigem Inhalt; ebensolche Bläschen sitzen am linken Vorderarm und in der Gegend beider Schulterblätter. Im übrigen Sektionsbefund ist bemerkenswert: die Sehnenfäden der Mitralis sind hart und verdickt, an den Taschenklappen der Aorta gelbweiße, derbe Auflagerungen, 2 Klappen miteinander verwachsen. Im linken Vorhof ist das Endokard an mehreren Stellen nekrotisch. Metastatische Abscesse in der Schilddrüse, den Nieren, der Leber, der Dickdarmschleimhaut. Milzinfarkt.

Bakteriologischer Befund: Intra vitam und post mortem im Blut durch Kultur Staphylococcus aureus in enormer Menge. Im Urin Staphylokokken in Reinkultur.

Histologischer Befund: In einem erkrankten Hautstückchen findet sich ein dessen ganze Dicke durchsetzender, bis ins Unterhautgewebe reichender Absceß. Die Oberhaut ist durch ein aus roten Blutkörperchen, geschwollenen Oberhautzellen und mehrkernigen Leukocyten gebildetes Exsudat abgehoben. Im oberen Drittel des Herdes erkennt man ein längs getroffenes, von Staphylokokken und Leukocyten angefülltes Arterienästchen. Die den Absceß zusammensetzenden Zellen sind teils einkernig, mit großem, blassem, strukturiertem Kern und ziemlich breitem, homogenem Protoplasma, teils ausgesprochen polynucleär.

Die Hauterkrankung erscheint durch die erkrankte linke Herzhälfte bedingt, von der aus Einschwemmung der Erreger in den großen Kreislauf und Ansiedelung in den Hautgefäßen erfolgte. Diffuse Veränderungen der Haut in Form von über größere Strecken ausgedehnten Erythemen und Quaddeln haben hier völlig gefehlt.

Fall 13. (Fraenkel [l. c.] 1913.)

Bei 32 jähriger, am 28. II. 1910 aufgenommener Pat. waren am 24. II. Wehen aufgetreten, denen am 25. II. ein zweimaliger Schüttelfrost gefolgt war. Am 26. II. Ausräumung des Uterus, am 27. II. abermals Schüttelfrost.

Die Haut zeigte an beiden Ellenbogenbeugen sowie am Rumpf vereinzelte bis linsengroße Papeln, rote Flecken und Hämorrhagien. Am Unterarm, Oberarm, Rücken und auf der Brust und am Abdomen zahlreiche Papeln. Außerdem



am Rücken, von der Kreuzbeingegend an aufwärts ein diffuses Erythem, das sich durch Fingerdruck zum Schwinden bringen läßt, wobei jedoch die Papeln rot bleiben. Am 2. März tritt am Rücken eine große Blase auf, der die Decke fehlt, ebenso Bläschen an der Stirn, nahe der Haargrenze. An beiden Augenlidern, sowie an der linken Seite des Nasenrückens geplatzte erbsen- bis bohnengroße, z. T. eingetrocknete Bläschen. Auch an der linken Halsseite und der linken Mamille finden sich solche. An der linken Hand, am 2. bis 4. Finger, subunguale Blutungen, eine ebensolche am Mittelfinger der rechten Hand. Am 3. März läßt sich beim Streichen über die Haut die oberflächliche Schicht in großen Stücken abziehen. Das ganze Gesäß und große Teile des Rückens sind von Epidermis entblößt. Im Gesicht und an den Extremitäten bilden sich dauernd pemphigusartige Blasen. Daneben besteht noch ein Erythem. Unter den von Epidermis entblößten Stellen sieht man petecchiale Blutungen. Am nächsten Tage hat die Blasenbildung noch mehr zugenommen, aber auch die Petecchien, so daß die Haut vollkommen rot gesprenkelt erscheint. Blutungen in beiden Conjunctiven. Das Gesicht ist fast völlig von Oberhaut entblößt, die teilweise in Fetzen herabhängt.

Sektion: Neben dem Hautbefund finden sich in allen Herzteilen, vornehmlich im rechten Ventrikel, zahlreiche stecknadelspitzen- bis stecknadelkopfgroße, von einem roten Hof umgebene Absceßchen. An der rechten Aortenklappe, dicht vor der Verbindung mit der hinteren, ein erbsengroßer, eitrig erweichter Herd. Beide Mitralissegel zeigen an der Vorhoffläche schmutzigbraunrote, bröckelige, weiche Auflagerungen. Weiterer Sektionsbefund ergab: Uterus puerperalis, Endometritis necrotic., Endocardit. mitral. et aort. maligna. Abscess. metastat. myocardii, lienis, renum, cerebri.

Bakteriologischer Befund: Intra vitam im Blut außerordentlich große Mengen von Staphylococcus aureus. Kulturen von den der Epidermis beraubten Hautstellen bleiben steril.

Histologischer Befund: Untersucht wurde ein Hautstück, bei dem es bei Fehlen von Blutungen oder Absceßchen zur Abhebung der Oberhaut, also einer recht schweren Schädigung, gekommen war. Man sieht eine strotzende Fülle der in der Pars reticularis verlaufenden arteriellen Ästchen und der die Papillen versorgenden Zweige, eine nur hier und da erkennbare Schwellung der adventitiellen Zellen und eine Ablösung der Oberhaut bis in die Körnerschicht hinein. In einzelnen Zellen der letzteren Glykogentropfen. Im übrigen bietet die Haut, auch die elastischen Gebilde und die Anhangsorgane, nichts Bemerkenswertes. Nirgends im Gefäßapparate, weder in Arterien noch Venen, sind Bakterien zu finden.

Dieses überraschende negative Ergebnis erklärt F. dadurch, daß die, nach den zahlreichen Petecchien und petecchialen Pusteln zu schließen, in ungeheurer Menge in das Gefäßgebiet der Haut verschleppten Erreger neben ihrer zur Bildung dieser Herde führenden, auf direkte Ansiedelung in den Hautgefäßen zu beziehenden örtlichen Wirkung auch einen toxischen Effekt entfaltet haben, der sich in einer mehr diffusen, über große Strecken der Haut verbreiteten Schädigung der Haut geäußert und ein Krankheitsbild ausgelöst hat, das man kurz als Epidermolyse bezeichnen darf. Auch dort, wo die Haut makroskopisch ganz unverändert erschien, ließ sie sich in großer Ausdehnung fetzenweise abziehen.

Fall 14. (Fraenkel [l. c.] 1913.)

7jähriges, am 20. VII. 1909 aufgenommenes Mädchen, bei dem seit 8 Tagen an der Wange eine kleine Beule bestand, die das Kind immer wieder abkratzte. An der rechten Wange fand sich eine vom Mund zum Jochbogen reichende entzündliche Rötung, deren Mitte von einer geschwürig zerfallenen Stelle eingenommen war. Der ganze rechte Oberschenkel war geschwollen und schmerzhaft und ergab auf Probepunktion Eiter in der tiefeln Muskulatur. Eröffnung, Kontraincision,



Drainage. Am 24. VII. bildet sich ein kleiner Absceß am linken Ohrläppchen; das Wangengeschwür nimmt an Größe zu. Am 27. VII. treten stecknadelkopfgroße rote Flecke an der Haut der Arme und Beine auf. Tod am 28. VII.

Sektion: Zahlreiche bis linsengroße Absceßchen an der ganzen Körperhaut, die größten an der rechten Ferse. Daneben fand sich Endocarditis ulcerosa mitral. et tricuspis. Abscess. metastatici pulmon., myocardii, renum, hepatis. Osteomyelit. femor. dext.

Bakteriologischer Befund: Aus dem Blut intra vitam zahlreiche Kolonien von Staphylococcus aureus.

Histologischer Befund: Die Untersuchung zweier Absceßchen, eines stecknadelspitzengroßen in der Pars reticularis und eines etwas größeren beim Übergang in die Subcutis ergibt namentlich an letzterem Herd neben echten polynucleären Leukocyten zahlreiche große einkernige, als geschwollene Bindegewebszellen zu deutende Elemente. Viele von diesen sind mit Glykogen direkt beladen. Dies ist teils in Form feinster Tröpfchen, teils mehr in groben Klumpen abgelagert. In ganz enormer Menge findet sich Glykogen in den Zellen des oberen Herdes, in den Leukocyten mehr staubartig, in den großen Zellen in Kugeln und Tropfen, die dem Kern bisweilen kappenartig aufsitzen. Als dritten Bestandteil erblickt man wenig dicht gelagerte Erythrocyten. Als wichtigster Befund ergibt sich, meist im Zentrum der Herde gelegen, entweder ein einzelner Arterienast oder ein Netz von Capillaren, aufs dichteste erfüllt mit Kokken, so daß eine Entscheidung darüber, ob außer ihnen noch zellige Elemente den Inhalt der verstopften Gefäße bilden, nicht getroffen werden kann. Auch extravasculär zwischen den Zellen Staphylokokkenhaufen.

Die Übereinstimmung des klinischen und anatomisch histologischen Bildes bezüglich der Veränderungen in der Haut war evident. Es bestanden nur graduelle Unterschiede. In der Hauptsache handelte es sich um distinkte kleine hämorrhagisch eitrige Herde, deren Entstehung auf bakerielle Verstopfung der ihr Zentrum einnehmenden arteriellen oder capillaren Gefäße zurückzuführen ist. Auch hier entstammte das septische Material dem linken Herzen, wodurch die direkteste Möglichkeit zum Transport in die Gefäße des großen Kreislaufs gegeben war.

Fall 15. (Fraenkel [l. c.] 1913.)

46jähriger, am 11. II. aufgenommener, an epileptischen Krämpfen leidender Mann, bei dem deshalb eine Trepanation vorgenommen war. Nach der Operation kontinuierliches hohes Fieber. Tod am 28. II. unter Erscheinungen der Sepsis.

Sektion: Bei dem kräftigen Manne fand sich an der linken großen und kleinen Zehe auf der plantaren Seite eine blaurote Verfärbung der Haut, die durch ein in das Haut- und Unterhautgewebe gesetztes Extravasat bewirkt war. Die Umgebung dieser Stelle war eitrig durchtränkt. Außerdem fand sich: Endocarditis maligna mitralis et aort. Abscess. metastat. myocardii, renum, hepatis, prostatae.

Bakteriologischer Befund: Die Leichenblutkultur ergab zahlreiche Kolonien des Staphylococcus aureus.

Histologischer Befund: Ein Hautstückchen war von multiplen Absceßchen durchsetzt. Diese lagen entweder an der Grenze von Papillarkörper und retikulärer Schicht oder in der Subcutis. Eines der oberen war gegen die Epidermis durchgebrochen, so daß diese völlig abgelöst war. Ein zu diesem Bezirk gehöriger Arterienast war von einem aus Leukocyten, roten Blutzellen und Kokken bestehendem Material erfüllt. Die Arterienwand war an einer Stelle völlig eitrig eingeschmolzen und von einem breiten hämorrhagisch-eitrigen Wall umgeben. An anderen Herden sah man, teils in ihren Zentren, teils mehr randwärts, von dichten Kokkenpfröpfen verstopfte Capillaren. Bisweilen sitzen solche Kokkenmassen in den Vasa vasorum von Arterienästchen, deren Lumen entweder nur wand-



ständige oder total obturierende gemischte Thromben aufwies. Im Fettgewebe der Subcutis finden sich ganze Capillarnetze durch Bakterienhaufen verlegt. An nach der Bestschen Methode gefärbten Schnitten erkennt man an dem in seiner Wand partiell eingeschmolzenen Arterienast außer dem zelligen ein feinnetziges fibrinöses Exsudat, das sich in das Gefäßinnere hinein verfolgen läßt. Die adventitiellen Zellen sind in große mononucleäre Elemente umgebildet, an die sich in dichten Haufen zusammenliegende, teils wohl erhaltene, teils zerfallene polynucleäre Leukocyten anschließen. Glykogen ist, wenn auch nicht in großer Menge, in feineren und gröberen Tropfen in beiden Zellarten abgelagert.

Über den Termin des Auftretens der bei der Sektion festgestellten, nur auf zwei Zehen beschränkten Hautveränderungen ist nichts bekannt. Es wurde einwandfrei bewiesen, daß die bei der makroskopischen Betrachtung als einfache Extravasate imponierenden Herde hämorrhagisch-eitrige, echte hämatogene Infektionen der Haut darstellten. Als in dieser Beziehung ausschlaggebender Befund galt der Nachweis der Krankheitserreger in den Blutgefäßen. Und zwar waren es auch hier die Arterienästchen und die zugehörigen Capillarbezirke, innerhalb deren die pyogenen Bakterien gefunden wurden. Diese hatten sich aber nicht nur auf diese Stätte beschränkt, sondern sich auch in den Vasa vasorum angesiedelt und zu Thrombenbildung geführt. An einer andern Arterie hatte sich im Anschluß an die intravasculäre Kokkenlagerung eine, wenn auch nicht auf die ganze Circumferenz des Gefäßes ausgedehnte, eitrige Durchsetzung desselben, eine Panarteriitis purulenta entwickelt.

Fall 16. (Eigene Beobachtung. [Dermatol. Wochenschr. 1917, Nr. 3.])

Ein 32jähriger Mann erkrankte 2 Tage vor der Aufnahme unter Erkältungserscheinungen, die mit Niesen, Schnupfen, Bläschen auf der Zunge und Lippenschleimhaut einhergingen. Vor 3 Tagen verspürte er abends starkes Jucken und Brennen über den ganzen Körper, besonders stark an den Ohren. Diese erschienen ihm eigentümlich geschwollen, schwer und brannten beim Berühren so stark, daß er im Bett nicht auf der Seite liegen konnte. Am Morgen des auf das Jucken folgenden Tages bemerkte er über den ganzen Körper verteilt stecknadelkopf- bis linsengroße rote Flecken, welche nicht mehr besonders juckten, aber ein etwas schmerzhaft brennendes Gefühl verursachten. Bei der Aufnahme bestanden die Beschwerden noch ungemildert fort, der Kranke klagt außerdem über Kopfweh, Benommensein und Hitzegefühl, Appetitlosigkeit und Schwächegefühl in den Beinen.

Es handelte sich um einen schwächlich gebauten Mann in mittelmäßigem Ernährungszustand. Über beide Lungen unregelmäßig verteilt hört man unreines Atmen mit bronchitischen Geräuschen. Die inneren Organe weisen im übrigen keinen krankhaften Befund auf. An beiden Ellenbogen und den Streckseiten beider Vorderarme ist die Haut mit ausgedehnten Psoriasisherden bedeckt, ebenso in über zwei Handflächen großer Ausdehnung die beiden Glutäen und der rechte Oberschenkel. An beiden oberen und unteren Extremitäten lassen sich vereinzelte psoriatische Primärefflorescenzen feststellen.

Über den ganzen Körper unregelmäßig verteilt, mit Ausnahme der Psoriasisherde findet sich ein stecknadelkopf- bis pfennigstückgroßes erythematopapulöses Exanthem von hellroter Farbe, das sich, ohne eine besondere Vorliebe für Streck- oder Beugeseite zu erkennen zu geben, über den ganzen Körper ausdehnt. Handfläche und Fußsohle und besonders die Unterschenkel sind ebenfalls von der Erkrankung ergriffen. An manchen Stellen ist es zu einem Zusammenfließen mehrerer solcher Herde bis zu Talerstückgröße und selbst darüber hinaus gekommen. Der Rücken ist stärker befallen als Brust und Bauch, letzterer am wenigsten. Das Gesicht erscheint mit Ausnahme von Nase und Stirn frei. Die hellrote Farbe des Exanthems ist durch Druck nahezu vollständig zum Schwinden zu bringen.



Im weiteren Krankheitsverlauf, der in den ersten Tagen mit Fieber einherging, machte diese zunächst hellrote Farbe des Exanthems immer mehr einem bläulich-lividen Farbenton Platz, und diese Farbe ließ sich durch Glasdruck nicht mehr beseitigen. Der Juckreiz ist unterdessen geschwunden. Schließlich nahm das Exanthem einen bräunlichen, grün- und gelblichen Ton an, um dann allmählich gänzlich zu verschwinden.

Es handelte sich also um einen Krankheitsprozeß, der im Anschluß an eine Erkältung, unter lokalentzündlichem Ödem (Ohren) von kurzer Dauer, mit Jucken und Hitzegefühl begann, mit Staphylokokkämie einherging und im Laufe der nächsten 24 Stunden zu einem erythemato-papulösen Exanthem führte, welches alsbald hämorrhagisch wurde.

Bakteriologischer Befund: Aus einer intra vitam gewonnenen Blutkultur ließen sich Staphylokokken nachweisen.

Histologischer Befund: Die mikroskopischen Veränderungen sind gekennzeichnet durch ein Ödem des Papillarkörpers sowie der Cutis und der Gefäßwände und ihrer Umgebung. Diese Gefäßveränderungen reichen vereinzelt bis in die Gegend der Schweißdrüsen hinab, beschränken sich jedoch meist auf Cutis und Papillarkörper. Das Gefäßlumen ist z. T. prall gefüllt und stark erweitert, ebenso die Lymphspalten; die Endothelien sind auffallend geschwollen und treten weit in das Lumen vor. Dieses wird von zahlreichen Zellen ausgefüllt, z. T. direkt verstopft. Zwischen diesen meist aus polynucleären Leukocyten und wenigen Lymphocyten bestehenden Zellen finden sich nun hier und da Kokkenanhäufungen. (Staphylokokken.) Diese sind jedoch nicht wie beim Embolus in das Gefäß eingepreßt, sondern scheinen, in weniger festem Zusammenhang miteinander stehend, das Lumen auszufüllen. Die Gefäße und Lymphspalten sind von einem ausgedehnten Zellmantel umgeben, der hauptsächlich aus Rundzellen besteht, daneben, wenn auch weniger, aus Mastzellen. Plasmazellen sind in den Präparaten kaum vorhanden. Blutaustritt ist in den durchmusterten Präparaten nicht festzustellen, was sich jedoch aus dem Zeitpunkt der Excision des Materials — im Stadium des Erythems — erklärt. Es handelt sich demnach um ein Ödem des Papillarkörpers mit entzündlicher Infiltration der Blut- und Lymphgefäßwandungen und lokaler Kokkenanhäufung. Ein entsprechendes Bild bietet ein zweites von einer anderen Hautstelle excidiertes Hautstück.

Nach dem klinischen Verhalten läßt sich der Fall als sekundäre Purpura auffassen, die im Anschluß an eine zur Staphylokokkeninfektion des Blutes führenden „Erkältung“ zunächst als erythematöses Vorstadium entstand und sich in Form von Petechien und Ekchymosen darstellte, die über den ganzen Körper relativ gleichmäßig verteilt waren.

Klinische Zusammenfassung.

Einschließlich meines eigenen Befundes habe ich im ganzen 16 Fälle von einwandfrei beobachteten und untersuchten Erkrankungen mit Hautmetastasen bei Allgemeininfektionen mit Staphylokokken feststellen können. Dazu kommen noch 3 weitere, später zu schildernde Fälle, bei denen zwar die an eine exakte Untersuchung zu stellenden Anforderungen in der einen oder andern Hinsicht nicht so ganz erfüllt sind, die jedoch in ihren Ergebnissen so weitgehende Übereinstimmung mit diesem oder jenem der oben angeführten Fälle bekunden, daß man sie auch noch hierher zählen darf. Seit der ältesten Veröffentlichung Unnas im Jahre 1894 sind also insgesamt 19 Fälle von metastatischen



Dermatosen bei Staphylokokken-Allgemeininfektionen bekanntgeworden. Diese Zahl umfaßt naturgemäß nicht alle Fälle dieser Erkrankung, sie vermag auch keinen — wenn auch nur annähernden — Anhalt von der Häufigkeit dieser Dermatose zu geben; denn einmal sind nicht alle Fälle in ihrem Zusammenhange richtig erkannt, und selbst wo das geschehen, sind sie nicht richtig untersucht worden. Denn es darf an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, daß der pathologische Anatom manchmal ja nur in ganz besonderen Ausnahmefällen geneigt ist, den Veränderungen an der Hautdecke eine mehr denn auf die Besichtigung der am Sektionstisch feststellbaren Befunde sich beschränkende Aufmerksamkeit zu schenken. Wenn trotzdem daran erinnert werden muß, daß wir gerade den Arbeiten der pathologischen Anatomen — die grundlegenden Untersuchungen Fingers sind unter Weichselbaums Leitung entstanden, die wertvollsten Beiträge in neuerer Zeit lieferte Eugen Fränkel — die Förderung von Histologie und Pathogenese dieses Krankheitsbildes verdanken und weiterhin berücksichtigen, daß doch wohl die zum Tode führenden Fälle in der Minderzahl sind, so dürfte die Zahl der metastatischen Dermatosen bei staphylogenen Allgemeininfektionen erheblich größer sein, als auf Grund der in der Literatur niedergelegten Fälle angenommen werden kann.

Vor eingehender Erörterung der oben angeführten Fälle und kritischer Verwertung der für Klinik und Histologie wichtigen Punkte möchte ich erst einen kurzen Überblick darüber geben, wie es etwa zu derartigen Dermatosen kommt.

Die Krankheit beginnt meist plötzlich im Anschluß an eine banale Angina, Erkältung oder an schon bestehende tiefgreifende Eiterherde oder Furunkel; häufig ist auch vor dem Auftreten der Hauterscheinungen irgendeine Eingangspforte des Erregers nicht bekanntgeworden und wird auch nachträglich nicht festgestellt (kryptogenetische Sepsis). Zum Entstehen einer generalisierten Staphylokokkenerkrankung, die durch zahlreiche metastatische Abscesse charakterisiert ist, bedarf es des Eindringens der Kokken in die Blutbahn. Von einem der eben bezeichneten Herde aus können die Staphylokokken auf dem Umwege über das Lymphgefäßsystem unter Erscheinungen der Lymphangitis oder Lymphadenitis in die Blutbahn gelangen, oder aber durch direkten Einbruch, sei es, daß die Spaltpilze die Venenwände durchsetzen, sei es, daß die eitrige Entzündung bis an die Venen vordringt und in diesen zu Thrombose führt. Die im weiteren Verlauf eitrig einschmelzenden Thromben bröckeln ab und geben, mit der Blutspur mitgerissen, den Anlaß zu multiplen Metastasen. Der letztere Modus ist nach Neißer und Lippstein[67]) der häufigst beobachtete. Bleiben die Thrombenpartikel nicht unter Bildung von Infarkten in den Lungen hängen, so



gelangen sie in das linke Herz; hier bleiben sie häufig an den Klappen haften und verursachen dort das Krankheitsbild der ulcerösen Endokarditis. Die eitrig zerfallenden Klappenauflagerungen gelangen alsbald in den großen Kreislauf und bilden die Ursache der multiplen metastatischen Herde. Die rein mechanische Erklärung der Metastasen auf embolischem Wege reicht aber nicht für alle Fälle aus. Daneben muß man an durch das Staphylokokkentoxin verursachte Gewebsschädigungen denken, auch daran, daß in das Blut injizierte Kokken von den Gefäßendothelien aufgenommen werden (Wyssokowitsch) und auf diesem Wege schließlich zu lokalisierten Veränderungen führen. Unter diesen Metastasen bleiben diejenigen an der Hautdecke an Häufigkeit hinter denen anderer Organe, insbesondere der Nieren, bei weitem zurück (Fränkel l. c.).

Alter und Geschlecht der Kranken.

Von beiden Geschlechtern wurde das männliche häufiger befallen. Auf 9 erkrankte männliche kamen 7 erkrankte weibliche Personen. Dem Alter nach waren:

Erkrankt:	♂	♀	Σ	♂	♀	Σ Gestorben:
0—1	1	1	2	1	1	2
2—10	1	1	2	1	1	2
11—20	1	1	2	1	1	2
21—30	2	1	3	1	1	2
31—40	3	2	5	2	2	4
41—50	1	1	2	1	—	1
	9	7	16	7	6	13

Die Erkrankung verteilt sich in den ersten beiden Jahrzehnten gleichmäßig auf beide Geschlechter, während in den beiden nächsten Dezennien die männliche Erkrankungsziffer überwiegt. Zunächst erscheint es nicht recht verständlich, warum ein Erreger, der erfahrungsgemäß seine deletäre Wirkung gegenüber der Gattung „Mensch" ohne Rücksicht auf Geschlechtsunterschiede ausübt, im vorliegenden Falle das männliche Geschlecht bevorzugen sollte. Dieser scheinbare Widerspruch wird verständlich, wenn man in der Aufstellung näher nachforscht, woher diese Differenz stammt. Bis zum 20. Jahre verteilt sich die Mortalität und Morbidität gleichmäßig auf beide Geschlechter. Zwischen dem 21. und 50. Jahre überwiegt das männliche Geschlecht um ein Drittel (6 : 4). Die Ursache darf man — ähnlich wie in der allgemeinen Pathologie — wohl in den häufigeren Infektionsgelegenheiten erblicken, die den Männern im Berufsleben erwachsen. Auf die Rolle, welche beim weiblichen Geschlecht der Abort mit seinen gesteigerten Infektionsmöglichkeiten spielt, sei hier nur kurz hingewiesen, da bei ihm Strepto-



kokkenerkrankungen eine größere Rolle spielen. In 3 der 16 Fälle ging die Erkrankung in Genesung aus, eine Feststellung, die bei Besprechung der Prognose noch berücksichtigt werden wird.

Kurze klinische Übersicht. (Krankheitsbeginn.)

Die obenstehende Übersicht über sämtliche bisher zur Beobachtung gekommenen und histologisch sowie bakteriologisch genau untersuchten Fälle von Hauterkrankungen bei Allgemeininfektionen mit Staphylokokken zeigt ein klinisch reichhaltiges Bild.

Als Allgemeinsymptome bei Beginn der Erkrankung lassen sich feststellen: Erscheinungen des akuten Gelenkrheumatismus mit später einsetzender Komplikation von seiten der Meningen und Lungen (Unna), Furunkel der Stirn mit hoch fieberhaften Allgemeinerscheinungen (Meyer), Furunculose im Anschluß an heftigen Bronchial- oder Darmkatarrh bei Säuglingen (Finger), akute Endokarditis (Finger), Halsphlegmone mit nachfolgender Pleuropneumonie (Finger), kleine eiternde Verletzung am Fuß mit nachfolgender Allgemeininfektion (Lebet), Knochen- und Schleimbeutelabscesse, sowie Urethritis und Epididymitis bei kryptogenetischer Staphylokokkenpyämie (Biland), Dickdarmkatarrh mit nachfolgender Allgemeininfektion (Strandberg), Abort mit anschließender chronischer Staphylokokkensepsis (Werther), rheumatische Beschwerden in den Beinen, Erkältung und im Anschluß daran Herzerscheinungen, Abort mit anschließender akuter Allgemeininfektion, Wangengeschwür mit anschließender Allgemeininfektion, Gehirnoperation mit nachfolgender Allgemeininfektion (Fränkel), „Erkältung“ mit nachfolgender Allgemeinerkrankung und Purpura (eigene Beobachtung).

Ordnet man diese „auslösenden“ Ursachen nach gemeinsamen Gesichtspunkten, so findet man an erster Stelle von der äußeren Haut ausgehende Veränderungen (Meyer, Finger, Lebet, Fränkel), im Anschluß an Verletzungen oder spontan entstandene Geschwüre, Abscesse und Furunculosen. An Häufigkeit ihnen gleichstehend banale sogenannte Erkältungskrankheiten (Unna, Fränkel), Gelenkrheumatismus, „Erkältungen“, dann folgen Aborte (Fränkel, Werther), sowie Dickdarmkatarrhe der Säuglinge (Finger). Diese Aufstellung stimmt überein mit jenen den Allgemeininfektionen mit Staphylokokken vorhergehenden Erkrankungen und läßt demnach keinen Rückschluß auf besondere Neigung einer der oben aufgeführten zu Hautmetastasen zu. Im Gegenteil, man darf nach den Äußerungen so erfahrener Kenner dieser Dermatosen, wie Fränkel [in Übereinstimmung mit Lenhartz[58])] annehmen, daß es nur in einem Bruchteil aller Fälle zu Hautmetastasen kommt. Es kann jedoch als feststehend gelten, daß die Hautmetastasen bei Staphylomykosen viel häufiger auftreten



als bei anderen Allgemeininfektionen, insbesondere bei Streptomykosen; denn sie überwiegen in Fränkels Material (5 : 2), obwohl die Zahl der auf Rechnung der Streptokokken zu setzenden schweren akuten Allgemeininfektionen in seinen Sektionsfällen bei weitem überwiegt (l. c.).

Das Auftreten des Exanthems auf der Haut.

Nach mehr oder weniger langem Bestand der primären Erkrankung kommt es dann meist plötzlich zum Auftreten des Exanthems und damit in den meisten Fällen zu dem durch dauerndes, meist hohes kontinuierliches oder remittierendes Fieber und erhebliche Störungen des Allgemeinbefindens charakterisierten Krankheitsbild, das unter dem Namen der Spesis genugsam bekannt ist, so daß von seiner Schilderung hier Abstand genommen werden darf. Mehrfach war aber auch das Auftreten des Exanthems das erste Anzeichen der Erkrankung.

Die Erscheinungen an der äußeren Decke treten in mannigfacher Form auf. Als initiale Symptome sind ausgedehnte, flüchtige Erytheme mit oder ohne Quaddelbildung beschrieben; daneben treten auch masernähnliche Exantheme auf[46]). Recht häufig wird im Beginn ein Erythem gefunden, das teils vereinzelt, teils gruppiert oder diffus verteilt als blaurote, stecknadelkopf- bis linsengroße, in meinem Falle selbst bis pfennigstückgroße, auf Druck verschwindende Flecken auftritt und — wenn vereinzelt vorhanden — häufig noch von einem roten Hof umgeben ist. (Fränkel). Von Werther und Finger wurde ein roseolaähnliches, fleckiges, akut auftretendes Erythem vorgefunden, das oft in großer Zahl als Roseola elevata erscheint (Finger). Im Zentrum dieser Erythemflecke läßt sich häufig schon sehr bald eine Hämorrhagie feststellen (Fränkel), so daß eigentümliche, flohstichartige Efflorescenzen von blaßroter Farbe mit blasser Peripherie und einer der scheinbaren Stichstelle entsprechenden zentralen hämorrhagischen Umwandlung in die Erscheinung treten (Lebet). Eine besondere Form ist dann noch als urticarielles Erythem von Fränkel beobachtet worden, ein Befund, der in seinem Beginn meinem eigenen Falle sehr ähnlich gewesen sein muß. Ein derartiger, als „Nesseln" von den Kranken geschilderter und empfundener Zustand vermag manchmal durch das Jucken und Brennen, das sich meist mehr oder minder über den ganzen Körper ausdehnt, das Allgemeinbefinden erheblich zu stören, zumal er häufig das erste Symptom der beginnenden Allgemeininfektion ist. Von Unna, Finger, Lebet, Werther, Fränkel und mir wurden bei insgesamt 9 von 16 Fällen derartige Erytheme beobachtet. Als initiale Symtome der eingetretenen Allgemeininfektionen überwiegen sie daher an Zahl bei weitem die gleich zu schildernden andersartigen, an der Hautdecke auftretenden Veränderungen, ja man darf wohl damit rechnen, daß sie eigentlich in jedem Falle zu einer bestimmten



Zeit vorhanden sind. Zu dieser Annahme ist man um so mehr berechtigt, wenn man bedenkt, daß vielfach diesem doch meist die Kranken nicht störenden Symptom nur wenig Beachtung geschenkt wird, bzw. die Fälle erst nach Abklingen oder auch Weiterentwicklung desselben in ärztliche Behandlung kommen. Ein Fall von Meyer (l. c.) der als Initialexanthem kleine stippchenförmige, petechienartige Punkte darbot, ist wohl in diesem Sinne zu verwerten. Zu dieser Vorstellung ist man auch vielfach gezwungen, da in der Mehrzahl der Fälle sich sehr schnell aus dem erythematösen die Bilder des hämorrhagischen und vesiculopustulösen Stadiums der Efflorescenzen zu entwickeln pflegen. In meist sehr kurzer Zeit, höchstens 24 Stunden — von Fränkel (l. c.) wurde ein Fall beobachtet, wo in wenigen Stunden die stecknadelkopfgroßen roten Flecke sich zu zahlreichen linsengroßen Absceßchen umgewandelt haben müssen — pflegt in foudroyant und dann allerdings stets tödlich verlaufenden Fällen diese Umwandlung sich zu entwickeln. Sie hat dadurch für die Prognosenstellung eine gewisse Bedeutung erlangt, auf die weiter unten noch näher eingegangen werden muß.

Was nun die anderen Primärexantheme betrifft, so stehen bezüglich der Häufigkeit ihres Auftretens den Erythemen die papulösen Efflorescenzen am nächsten. Sie treten als vereinzelte, hanfkorn- bis linsengroße Papeln von lebhaft roter Farbe auf. Ihre Umgebung ist meist normal, kann aber auch in einem zarten roten Hof bestehen (Finger). Entwickeln sich derartige Infiltrate, denn um solche handelt es sich, in den tieferen Lagen der Hautdecke, an der Cutis-Subcutisgrenze, so imponieren sie als knotenartige Herde, die den Knoten des Erythema nodosum sehr ähnlich sein können (Biland). Über ihnen ist die bedeckende Haut lebhaft rot bis blaurot gefärbt, meist infiltriert und auf Druck schmerzhaft (Lebet, Strandberg). Die Knoten treten entweder vereinzelt als harte abgerundete oder unregelmäßige und isolierte Herde auf (Biland), oder als kleinste Ketten aneinanderliegend auf verschieblicher Unterlage, wie dies in einem Falle von Lebet beschrieben ist. Ihre Größe ist verschieden, von Kirschkern- bis Hühnereigröße und darüber.

Von vornherein eitrige Efflorescenzen treten demgegenüber an Bedeutung als Initialexanthem zurück. Lediglich Lebet erwähnt spitze, resistente Pusteln in Stecknadelkopfgröße, die von einem blaßroten schmalen Hof umgeben und vereinzelt genabelt waren. Er weist allerdings ausdrücklich darauf hin, daß neben diesen Pusteln auch blaßrote Flecken, kleinste Papeln und selbst kirschkerngroße Knoten in geringer Anzahl bestanden haben, was vielleicht dazu berechtigt, auch diese eitrigen Efflorescenzen als bereits umgewandelte initiale Erytheme anzusprechen.

Die beiden Fälle von multipler Furunculose bei 4 Wochen alten Säuglingen (Finger) möchte ich im Sinne der vorstehenden Betrach-



tung nicht verwerten. Einmal bestanden diese Veränderungen hier verhältnismäßig lange, von 1 bzw. 3 Wochen vor dem Tode ab, und dann darf man sich mit Recht auch vorstellen, daß ja wohl jeder Furunkel, auch der größte, in einem bestimmten Zeitpunkt seiner Entwicklung als Erythemfleck bzw. erythematöse Papel erscheint.

Zusammenfassend möchte ich daher annehmen, daß bei frühzeitiger Beobachtung sich in jedem Falle von metastatischer Staphylokokkenerkrankung der Haut ein erythematöses Stadium als Beginn des Exanthems feststellen läßt. Dieses tritt mit einer gewissen Regelmäßigkeit am Rumpf und den Extremitäten auf, während Gesicht (Fränkel) und vor allem die Schleimhäute des Mundes (Strandberg) und die Genitalien (Werther) nur ausnahmsweise befallen zu werden scheinen. Hingegen ist von Fränkel in zwei Fällen auf die Mitbeteiligung der Augenbindehaut hingewiesen worden, sei es im Sinne einer einfachen Conjunctivitis, sei es in Form von Blutungen in die Conjunctiva. In den Fällen mit diffusem Exanthem lokalisierte sich dieses besonders am Rumpf. Brust, Bauch und Rücken sind in fast gleichem Maße beteiligt. Von einem gewissen prognostischen Wert ist die Feststellung, daß in den Fällen von Biland und Strandberg, die nicht mit Tod endigten, die bei beiden Kranken festgestellten knotenförmigen, in der Tiefe der Haut sitzenden Infiltrate lediglich an den Extremitäten, an den oberen, und besonders den unteren aufgetreten sind. Bei Strandberg war außerdem noch die äußere Wange und die Zungenschleimhaut ergriffen, dagegen blieb der Rumpf in diesen beiden Fällen während der ganzen Zeit der Erkrankung frei von Veränderungen. Man wird hier unwillkürlich zu der Annahme gedrängt, daß einmal die Verhältnisse für die auf dem Blutweg eingeschwemmten Erreger in den Extremitäten günstigere sind(?) oder aber, was wahrscheinlicher sein dürfte, daß bei der bei weitem größeren Blutmenge, die Kopf und Extremitäten zuströmt, die Erreger in diesen Gefäßen in absolut größerer Menge herangeführt werden(?).

Weiterer Verlauf des Exanthems.

Im weiteren Verlauf der Erkrankung macht das initiale Exanthem eine Reihe von Umwandlungen durch, die in der zeitlichen Aufeinanderfolge ihrer Art und ihres Auftretens für die Prognosenstellung von entscheidender Bedeutung sind. In 8 von den mit anfänglichem Erythem verlaufenen Fällen entwickelten sich aus den erythematösen Efflorescenzen kleine stecknadelkopf- bis linsen- und selbst pfennigstückgroße mit opakem Inhalt gefüllte Pusteln und Absceßchen; im Zentrum der erythematopapulösen Herde entstanden stecknadelkopfgroße Eiterpunkte mit rotem Hof oder auch nicht geröteter und nicht infiltrierter Umgebung. Rechnet man zu diesen Fällen die beiden mit

multipler Furunkelbildung einhergehenden Fälle — nach dem Obengesagten kann man ja auch diese Furunkel als Weiterbildung eines erythematösen Vorstadiums ansehen — und den von vornherein mit kleinster Pustelbildung zur Beobachtung gekommenen Fall Lebet, so haben von den zum Exitus gekommenen 13 Fällen im ganzen 11 diese Umwandlung des Erythems in Pustelbildung durchgemacht. Der von Fränkel beschriebene Fall 15 ist leider nicht zu verwerten. Bei diesem ebenfalls verstorbenen Kranken, wo auf dem Sektionstisch lediglich eine blaurote Verfärbung der plantaren Seite der kleinen und großen Zehe des linken Fußes festgestellt werden konnte, waren über die Zeit des Auftretens dieser Veränderungen keine Aufzeichnungen vorhanden. In einzelnen Fällen, wo der Krankheitsprozeß sich besonders schnell entwickelte und einige Zeit andauerte, ist es auch zu Fieber, Gangrän und Nekrose gekommen.

Es erübrigt sich nun noch, näher auf den von Fränkel ausführlich beschriebenen und wegen seiner außerordentlichen Seltenheit im Bilde wiedergegebenen Fall 13 einzugehen. Während in all den übrigen zum Tode führenden Fällen es zu eitriger Umwandlung des Exanthems gekommen ist, traten hier ausgedehnte pemphigusartige Blasenbildungen auf. Die oberflächliche Haut ließ sich in großen Stücken abziehen und die gleichzeitig aufgetretenen subcutanen Blutungen verliehen dem Ganzen ein Aussehen, das man sonst nur bei Streptokokkeneinwirkung zu sehen gewohnt ist. Auf das Eigenartige dieses Falles wird bei Besprechung der Pathogenese der Hautmetastasen bei Staphylokokkensepsis noch zurückzukommen sein.

In einem auffälligen Gegensatz zu diesen nahezu übereinstimmenden Befunden stehen die Veränderungen, die das primäre Exanthem bei den nicht zum Exitus gekommenen Fällen durchgemacht hat. Zunächst der von mir beobachtete Fall 16. Es hatte sich am 2. Krankheitstag ein über den ganzen Körper verteiltes, erythematopapulöses Exanthem entwickelt, das, ohne eine besondere Vorliebe für Streck- oder Beugeseite zu erkennen zu geben, sich auch auf Handfläche und Fußsohle ausdehnte. Hier begann nun am Tage nach der Krankenhausaufnahme die Umwandlung der hellroten Farbe des Erythems in eine bläulichlivide, die sich durch Glasdruck nicht mehr beseitigen ließ; dem Erythem war eine Hämorrhagie gefolgt, die, ohne irgendwo eine eitrige Einschmelzung zu zeigen, einen bräunlichen, dann grünen und gelblichen Farbenton annahm, um allmählich ganz zu verschwinden. Das Fieber hatte alsbald nachgelassen.

Den beiden anderen Fällen (Biland, Strandberg), die in Genesung ausgegangen, ist gemeinsam vor allem das Auftreten vereinzelter Knoten und Infiltrate, die sich hauptsächlich auf die Extremitäten beschränkt haben. In beiden Fällen kam es, nach Eröffnung bzw.



Ausheilung der die Sepsis auslösenden Erkrankungsherde, unter Fieberabfall zum allmählichen Rückgang und zu Resorption bzw. Einschmelzung der Infiltrate. Nur vereinzelt ist es bei Fall 9 zu Vesicopustelbildung gekommen.

Ich fasse die vorher dargestellten für den

Ausgang der Erkrankung und die Prognose

entscheidenden Momente zusammen. In den zum Tode führenden Fällen erfährt das ausgedehnt entwickelte Erythem eine Umwandlung, die sich im Auftreten zahlreicher eitriger Bläschen und Pusteln, besonders im Zentrum der erythematösen Herde charakterisiert. Tritt diese eitrige Umwandlung nicht ein, bilden sich die nur vereinzelt aufgetretenen erythematopapulösen Effloreszenzen zurück, oder wandelt sich das Erythem in Hämorrhagien um, ohne daß miliare Eiterbildung eintritt, so pflegt die Erkrankung in Genesung auszugehen. Von außerordentlicher Bedeutung für die Prognose ist weiterhin noch die zeitliche Differenz zwischen dem mehr oder weniger frühen Auftreten des Exanthems im Vergleich zu dem Zeitpunkt seiner eitrigen Umwandlung. Im allgemeinen läßt sich aus den zusammengestellten Beobachtungen folgendes ablesen: Je frühzeitiger das Exanthem nach Krankheitsbeginn auftritt und je schneller es sich dann in pustulöse Efflorescenzen umwandelt, um so schlechter ist die Prognose. In der Mehrzahl der zum Exitus gekommenen Fälle, in welchen ein Erythem die Veränderungen an der Hautdecke einleitete, trat dieses drei- bis einmal 24 Stunden vor dem Tode auf und wandelte sich in nur wenigen (bis 24) Stunden vor dem Tode in ein eitriges um. Mit andern Worten: Sämtliche Fälle, die dieses Verhalten des Exanthems zeigten, kamen zum Exitus; die Prognose muß also in allen derartigen Fällen als absolut infaust gestellt werden. Es handelt sich dabei anscheinend um enge Zusammenhänge zwischen der Virulenz der Erreger und ihrer Einwirkung auf den Organismus im allgemeinen, die uns in den Veränderungen an der äußeren Decke gleichsam ad oculos demonstriert wird. Mit dieser Entwicklung zu den Formen schwerster Sepsis geht naturgemäß das allgemeine Krankheitsbild Hand in Hand — auch dieses trägt zur Sicherung der Prognose bei. Darauf einzugehen kann jedoch hier nicht meine Aufgabe sein.

Bakteriologische Untersuchung.

Die bakteriologische Verarbeitung des steril entnommenen Armvenenblutes ergab in mehreren Fällen bereits intra vitam den Staphylococcus pyogenes aureus (Meyer, Fränkel, Gans). Im ganzen wurde er in 13 von 16 Fällen als Erreger festgestellt, zweimal findet sich lediglich die Angabe Staphylokokken ohne nähere Kennzeichnung,



während in einem Falle (Strandberg) der Staphylococcus pyogenes albus gefunden wurde. Neben Untersuchung des Venenblutes spielt bei Kulturversuchen die Aspiration von Efflorescenzeninhalt die Hauptrolle. Es gelingt hier manchmal bei negativem Ergebnis der ersteren, noch ein brauchbares Resultat zu erzielen; selbstverständlich nur bei Wahrung aller Kautelen bezüglich Entnahme des Materials. Unna (l. c.) züchtete den Staphylococcus pyogenes aureus aus einem Exanthemfleck; auch aus den Papeln gelang es, die Erreger auf Agarnährböden zum Wachstum zu bringen (Finger, Strandberg). Die Feststellung des Erregers in den eitrig umgewandelten Efflorescenzen, in Pusteln, miliaren Abscessen ist stets gelungen. Eine besondere Rolle spielt bei den zur Sektion gekommenen Fällen die Blutentnahme aus dem Herzen, die — wenn frühzeitig angestellt — auch zu einem brauchbaren Ergebnis führt. Die Beweisfähigkeit dieser letzteren Methode ist eine Zeitlang angezweifelt worden. Nach den umfangreichen Kontrolluntersuchungen, die von Fränkel u. a. wiederholt angestellt worden sind, kann ihre Brauchbarkeit aber nicht mehr in Abrede gestellt werden. Positive Ergebnisse aus Abscessen innerer Organe (Milz, Lunge) haben ihre Bedeutung, kommen aber für die praktische Diagnosenstellung nicht in Betracht.

Eine besondere Erwähnung verlangt noch der Fingersche Fall 6. Hier wurden aus dem Phlegmoneneiter und dem Herzblut neben dem Staphylococcus pyogenes aureus auch Streptokokken gezüchtet, während aus den Hautefflorescenzen (Roseolen) nur der erstere zur Entwicklung kam und daher für die Veränderungen verantwortlich gemacht werden darf.

Besonderer Wert ist auf die frühzeitige Blutentnahme möglichst bald nach Auftreten des Exanthems zu legen; denn in dem von mir beobachteten Falle gelang der Nachweis nur in wenige Stunden nach dem Auftreten der ersten Erythemflecke entnommenem Blut, während 48 Stunden später das Ergebnis negativ blieb.

Diese Verhältnisse dürften eine Erklärung darin finden, daß der Staphylokokkus im Gegensatz zum Streptokokkus — worauf besonders Jochmann[46]) hingewiesen hat — das Blut mehr als Transportmittel denn als Nährboden zu benutzen pflegt. Wie außerordentlich aber diese Überschwemmung des Blutes mit Staphylokokken zu einem bestimmten Zeitpunkt sein kann, zeigt der Fränkelsche Fall[13]), wo in einem Tropfen Blut, der mit 2 ccm Agar vermischt in eine Petrischale ausgegossen wurde, nicht weniger als 560 Kolonien zu zählen waren, ein Befund, der an Streptokokkenseptikämien erinnert, und der ja auch in seinem klinischen Verhalten — ausgedehnte pemphigusartige Blasenbildung über dem ganzen Körper ohne histologische Grundlage — die hohe toxische Wirkung zum Ausdruck brachte.



Pathologische Anatomie.

Die zur Sektion gekommenen Fälle weisen neben den Hautbefunden ausgedehnte Veränderungen der inneren Organe auf. Bezüglich ihrer Häufigkeit steht hier die Endokarditis an erster Stelle. Sie wird bei 13 Fällen 6 mal gefunden, und zwar handelt es sich um schwerste, eitrige, ulceröse und nekrotisierende Prozesse am Endokard sowohl als an Herzklappen- und Sehnenfäden.

Dieser Befund muß bei Hautveränderungen, die lediglich einer hämatogenen Schädigung ihre Entstehung verdanken, eigentlich selbstverständlich erscheinen. Ebenso wie in der Haut finden sich metastatische Eiterherde so gut wie in allen inneren Organen. Herzmuskel (Unna, Meyer, Fränkel), harte und weiche Hirn- und Rückenmarkshäute (Fränkel, Finger, Unna), die Nieren vor allem (Meyer, Finger, Lebet, Fränkel, Werther), ferner Lunge, Herzbeutel, Leber, Darm, Milz, Muskeln, Knochen, Prostata, Uterus, Harnblasenschleimhaut, Schilddrüse, Netzhaut (Fränkel) sind befallen, kurz ein Befund, wie er den meisten anderen ohne Hautveränderungen einhergehenden Fällen von Staphylokokkensepsis entspricht, nur vielleicht in größerer Mannigfaltigkeit.

Im Gegensatz hierzu halten sich die Veränderungen in den zur Heilung gekommenen Fällen in bescheidenen Grenzen. Biland stellte Staphylokokkenmetastasen im Knochen (Osteomyelitis des Akromion), Schleimbeutel (Bursitis suprapatellaris), Nebenhoden und Urethra fest bei klinisch normalem Herzbefund. Auch in dem von Strandberg und dem von mir beobachteten in Heilung ausgehenden Falle waren Veränderungen am Kreislaufapparat nicht festzustellen. Alles in allem darf man daher Mitbeteiligung des Kreislaufapparates bei den zum Tode führenden Fällen als in gewisser Hinsicht charakteristisch ansehen.

Histologische Zusammenfassung.

Die Veränderungen an der Haut werden durch ein lokalisiertes oder diffuses, z. T. flüchtiges, z. T. längere Zeit bestehendes Erythem eingeleitet. Dementsprechend sind auch die histologischen Veränderungen in diesem Stadium verschieden stark ausgeprägt. In dem frühesten zur Beobachtung gekommenen Falle, den ich zu untersuchen Gelegenheit hatte, war das Erythem gekennzeichnet durch ein Ödem des Papillarkörpers, sowie der Cutis und besonders durch deren Gefäßveränderungen. Diese reichen vereinzelt bis in die Gegend der Schweißdrüsen hinab, beschränken sich jedoch meist auf Cutis und Papillarkörper. Das Gefäßlumen ist z. T. prall gefüllt und stark erweitert, ebenso die Lymphspalten; die Endothelien sind auffallend geschwollen und treten weit in das Lumen vor. Dieses wird von zahlreichen Zellen ausgefüllt, z. T. direkt verstopft. Zwischen diesen, meist aus polynucle-

ären Leukocyten und wenigen Lymphocyten bestehenden Zellen finden sich nun hier und da Kokkenanhäufungen. Diese sind jedoch nicht, wie beim Embolus, in das Gefäß eingepreßt, sondern scheinen, in weniger festem Zusammenhang miteinander stehend, das Lumen auszufüllen. Die Gefäße und Lymphspalten sind von einem ausgedehnten Zellmantel umgeben, der hauptsächlich aus Rundzellen besteht; daneben, wenn auch weniger, aus Mastzellen, während Plasmazellen kaum vorhanden sind. Blutaustritt ist in diesem Stadium noch nicht festzustellen.

Einen Schritt weiter führt der von Fränkel beobachtete Fall 11. Hier zeigten sich sowohl im Papillarkörper als an der Grenze dieses gegen die retikuläre Schicht, als endlich in der Subcutis umschriebene Herde. In allen diesen Herden tritt als wesentlichster gleichmäßig wiederkehrender Befund die Verstopfung der zu den betreffenden Bezirken gehörigen Arterienästchen und ihrer Verzweigungen durch Kokkenmassen in die Erscheinung. Die Papillen selbst sind geschwollen und mit einem zelligen Exsudat durchsetzt, dessen Elemente z. T. in feine Bröckel zerfallen sind. Während in dem vorher beschriebenen Falle Veränderungen der Oberhaut noch nicht feststellbar waren, waren sie hier schon deutlich zu sehen. Die Oberhaut haftet hier nur locker, die tiefsten Reteschichten sind gequollen und nehmen nur undeutlich Kernfärbung an. Staphylokokken sind in dichten Schwärmen zwischen die einzelnen Epithelzellenlagen eingedrungen und reichen bis an die Hornschicht heran. In sehr ausgiebiger Weise ist das Capillargefäßnetz des Unterhautfettgewebes von Staphylokokkenhaufen verstopft. Auf diese Beteiligung der Gefäße des subcutanen Fettgewebes hat auch Finger (l. c.) besonders hingewiesen. Das in der Umgebung der verstopften Gefäße etablierte Exsudat hat bereits einen ausgesprochen hämorrhagischen Charakter angenommen.

Aus diesem Zustand entwickelt sich vielfach unmittelbar das pustulös-ulceröse Stadium. Unter bestimmten gleich näher zu erörternden Umständen gehen diesem jedoch noch papulöse und knötchenförmige Efflorescenzen voraus, die manchmal gleichzeitig mit dem Erythem, manchmal erst nach diesem hervortreten. Was sich klinisch als Papel darstellt, besteht anatomisch im wesentlichen in miliaren Abscessen der tiefen Schichten des Stratum reticulare cutis (Finger). Die Epidermis und die obersten Cutisschichten sind normal (Lebet, Biland), nur stellenweise findet sich eine Vermehrung der fixen Bindegewebszellen und leichte Lymphocyten- oder Leukocyteninfiltration. In den tieferen Schichten der Cutis, und besonders in der Subcutis fand sich meist ein großer runder oder ovaler Infiltrationsherd. Die Grenzen waren ziemlich unregelmäßig bei Lebet und Biland, scharf abgesetzt bei Finger. Es fanden sich, zwischen den Bindegewebsbündeln eingelagert, diese auseinanderdrängend und teilweise ersetzend, Herde von



spindelförmiger bis rundlicher Gestalt, die von dicht beieinander stehenden gut erhaltenen Eiterzellen gebildet wurden (Finger). An der Peripherie bestanden sie aus kleinen Rundzellen und aus großen mit mehr oder weniger epitheloidem Kern. Aber die große Mehrzahl und besonders die Zellen des Zentrums waren Leukocyten. Die elastischen Fasern waren besonders im Zentrum geschwunden, desgleichen die kollagenen Fasern; kurz, es handelte sich um kleine subcutane Abscesse (Finger, Lebet, Biland), in denen man nach Gram Diplokokken in verschiedener Menge in Haufen oder vereinzelt nachweisen konnte.

In manchen dieser Absceßchen waren die Kokken noch innerhalb der Blutgefäße eingeschlossen, auf deren Lumen beschränkt; in anderen Fällen indessen hatte bereits die Auswanderung der Kokken aus den Blutgefäßen, die Überwanderung in das eitrige Infiltrat begonnen. Bedeckt waren diese miliaren Abscesse von Epidermis, Rete Malpighi, Stratum papillare und den obersten Schichten des Stratum reticulare cutis. Die Papillen waren etwas zellreicher, sonst aber normal. Finger (l. c.) konnte diese Absceßchen auch mitten im Fettgewebe, nach allen Richtungen noch von normalen Fettzellen umgeben, nachweisen. Es handelt sich dabei um eine runde Anhäufung von zahlreichen dichtgedrängten polynucleären Leukocyten, die in den Randpartien noch wohl erhalten, gegen das Zentrum hin zerfallen und reichlich mit kleinen Körnchen und Detritus vermischt waren; hier und da ließen sie noch eine Fettzelle und Reste des bindegewebigen Gerüstes des Fettgewebes erkennen, sonst aber keine anderen zelligen Bestandteile. Begrenzt wurden diese zelligen Infiltrate des Fettgewebes häufig von einem Zuge des bindegewebigen Gerüstes, so daß es den Eindruck machte, die eitrige Infiltration habe sich so lange ausgebreitet als das wenig resistente Fett keinen Widerstand zu leisten vermochte, um, an den gröberen Bindegewebsbalken angelangt, hier vorläufig haltzumachen. Doch auch diese Bindegewebsbalken waren in etwas älteren Stadien schon mehr oder weniger eitrig infiltriert und die zellige Infiltration hatte sich über sie hinaus ausgebreitet. Mit Weigertscher Färbung ließen sich auch in diesen Absceßchen zahlreiche Kokken nachweisen, meist in den zentralen Partien der Infiltration in großen Haufen liegend. Von hier ausgehend hatten sich zahlreiche große und kleine Häufchen von Kokken zwischen den Eiterzellen nach der Peripherie hin verteilt.

Ganz auffällige Veränderungen boten aber die Blutgefäße der Cutis in der Nachbarschaft der miliaren Abscesse. Sie waren meist bedeutend erweitert; diese Erweiterung ist entweder gleichmäßig oder sie ist ungleichmäßig varikös. Das Lumen der Gefäße ist entweder erfüllt mit Blut, roten und auffallend zahlreichen weißen Blutkörperchen, oder es ist erfüllt von Blutkörperchen, die in einem Maschenwerk von zartem, fädigem, durch Weigertsche Färbung sehr schön darzu-



stellenden Fibrin deponiert sind, oder endlich das Lumen ist ausschließlich von einem dichten Gewirr von Fibrinfäden erfüllt. Stets war das perivasculäre Bindegewebe von Massen dichtgedrängter, die Capillaren umscheidender Eiterzellen infiltriert. Diese Veränderungen der Blutgefäße fanden sich am intensivsten neben und über den miliaren Eiterherden, sie sind aber auch in größerer Distanz vorgefunden worden, selbst im subcutanen Fettgewebe. Nur beschränkt sich an solchen von Eiterherden entfernteren Blutgefäßen die Veränderung auf Dilatation, Erfüllung des Lumens mit weißen Blutkörperchen oder Fibrin, während die perivasculäre eitrige Infiltration sehr geringgradig ist oder ganz fehlt.

Im Stadium der Pustelbildung ist in der Epidermis meist an äußerst zahlreichen Stellen die Hornschicht durch eine umschriebene Ansammlung von Eiterzellen vom Rete Malphigi abgehoben. Diese Stellen sind meist flach, haben auf dem Durchschnitt die Form einer flachliegenden Linse, ein anderes Mal sind sie rundlich oder unregelmäßig und dringen dann tiefer in das Rete ein. Begrenzt werden diese Eiteransammlungen nach oben hin von der brückenförmig über sie hinwegziehenden Hornschicht, seitlich und unten von den Zellen des Rete, die mit Ausnahme der Kompression und der Auslaugung jener der Eiteransammlung zunächstliegenden Zellreihen keine Veränderungen zeigen; wohl aber sind sie dort, wo sie die Eiterzellenanhäufung einschließen, mit reichlichen Eiterzellen durchsetzt. Diese Eiterzellen kommen in Zügen aus dem Papillarkörper. Der Inhalt dieser kleinen Pustelschen besteht fast ausschließlich aus Eiterzellen, daneben vielfach etwas fädig geronnenes Fibrin. Unna hatte Gelegenheit, derartige Pusteln in einem Stadium zu untersuchen, wo sie klinisch noch als kleine Bläschen mit wasserhellem und opakem Inhalt erschienen. Die Stachelschicht über diesen Bläschen war stark degeneriert. An einigen Pusteln lagen die Papillen ganz frei, an anderen mit wenigen von Leukocyten durchsetzten Lagen von Stachelzellen bedeckt. Der Rest der Stachelzellen hing teils abgelöst an der Pusteldecke, teils in Form kleiner und großer Balken mitten in den Eiterpfröpfen der Pusteln. Alle abgelösten Teile der Stachelschicht waren schwer tingibel, auch der Kern schwer nachzuweisen. Alle Pusteln waren streng einkammerig und stimmten in ihrem histologischen Bau völlig überein. Ihr Inhalt bestand auch in diesen frühen Stadien bereits aus Detritus und Kokken, am Boden sowohl als besonders auch im Zentrum. Die den Boden der Pustel bildenden wenigen Lagen von Deckepithel waren von Leukocyten dicht durchsetzt. Die Kokken fanden sich durch die ganze Pustel zerstreut, auch an der Pustelbasis und in dem unterhalb der Pustel sich hinziehenden geschwollenen mit Leukocyten durchsetzten Papillarkörper; demnach ein lediglich gradueller Unterschied gegenüber den



oben beschriebenen, klinisch bereits als kleinste Eiterherde imponierenden Pusteln. Ähnliche Verhältnisse wie im Pustelstadium trifft man dort, wo es infolge des längeren Bestandes der Erkrankung zu Ulceration und Absceßbildungen gekommen ist, mit dem Unterschied natürlich, daß hier die ganze Decke über den Eiterherden eingeschmolzen und durch reichlich Leukocyten enthaltende Exsudatmassen ersetzt ist. Die grundlegenden histologischen Veränderungen stimmen im übrigen mit den als Pustelstadien beschriebenen so weitgehend überein, daß von einer genauen Schilderung abgesehen werden darf. Kurz erwähnt sei noch, daß Fränkel in den Infiltratzellen — Leukocyten sowohl als geschwollenen Bindegewebszellen — Glykogen in ganz besonders großen Mengen nachgewiesen hat.

Nicht verzichten kann ich hingegen auf die Schilderung der für das Verständnis des Ganzen sehr wichtigen Gefäßveränderungen in und um jene Eiterherde, wie sie insbesondere Fränkel ausführlich beschrieben hat. Seine Angaben stehen zudem in schroffem Gegensatz zu den Feststellungen anderer Untersucher, so daß der Versuch einer Klärung dringend erforderlich erscheint.

Fränkel fand in seinen daraufhin sämtlich näher untersuchten Fällen übereinstimmend, daß die Kokkenembolien sich fast ausschließlich in den Arterien und Capillaren befanden. „Die zu den multiplen Absceßchen gehörenden Arterienäste sind von einem aus Leukocyten, roten Blutzellen und Kokken bestehenden Material ausgefüllt. Die Arterienwand ist manchmal an einer Stelle eitrig eingeschmolzen und von einem breiten hämorrhagisch eitrigen Wall umgeben.“ An anderen Herden sah er, teils in ihrem Zentrum, teils mehr randwärts von dichten Kokkenpfröpfen verstopfte Capillaren. Bisweilen sah er solche Kokkenmassen in den Vasa vasorum von Arterienästchen, deren Lumen entweder nur wandständige oder total obliterierende Thromben aufwies. An solchen in ihrer Wand partiell eingeschmolzenen Arterienästchen läßt sich mit der Bestschen Methode neben dem zelligen ein feinnetziges fibrinöses Exsudat feststellen, das in das Gefäßlumen hinein zu verfolgen ist. Es liegt in solchen Fällen eine echte Panarteriitis purulenta vor, wodurch der hämorrhagisch eitrige Charakter der Hauterkrankung ohne weiteres verständlich wird.

In auffallendem Gegensatz zu diesen Veränderungen an den Arterien stehen die Befunde anderer Autoren, so vor allem Lebets, dessen Fall an der Jadassohnschen Klinik beobachtet wurde. Lebet fand lediglich Venenveränderungen im Sinne einer Endothelproliferation und Gefäßverstopfung mit Eiterkörperchen und Bakterien. Manchmal gewann er sogar den Eindruck einer Kommunikation zwischen Vene und Absceß, während die in der Nachbarschaft der Abscesse befindlichen Arterien, in deren unmittelbarer Umgebung hier und da eine leichte Infiltration

vorhanden war, weiter keine Veränderungen zeigten. Vorsichtiger äußert sich Biland. Er weist zwar darauf hin, daß die Venen einen vorzugsweisen Anteil an der Erkrankung genommen haben, aber doch auch Arterienveränderungen, und zwar ein Arterienthrombus gefunden sei. Es besteht hier demnach ein gewisser Gegensatz, auf den bei der allgemeinen Bedeutung, die dieser Frage für das Verständnis der Pathogenese der metastatischen Dermatosen zukommt, am Schluß der ganzen Untersuchung noch einmal zurückzukommen ist.

Zur Entscheidung der Frage ektogene oder hämatogene Entstehung der Hautveränderungen ist auch auf das Verhalten der Anhangsgebilde der Haut von allen Autoren großes Gewicht gelegt worden. Die Schweißdrüsen wurden von allen Untersuchern, die darüber berichten (Meyer, Finger, Lebet, Fränkel, Unna), als an den eigentlichen Veränderungen völlig unbeteiligt gefunden. Im Gegensatz hierzu hat Brunner[13]) bei allgemeiner Staphylokokkenpyämie im Schweiße die Mikroorganismen gefunden und will sogar experimentell eine Ausscheidung derselben durch die Sekrete der Schweißdrüsen nachgewiesen haben. Da diese Angaben in schroffem Gegensatz zu den eingehenden mikroskopischen Untersuchungen der vorgenannten Autoren stehen, ist ihnen wohl nicht zu großes Gewicht beizulegen, wenn auch Lebet angegeben hat, daß in seinem Falle einige der tiefsten Schweißdrüsenknäuel mit einer diffusen, nicht eitrigen Infiltration umscheidet waren. Demgegenüber weist aber Finger ausdrücklich darauf hin, daß die Abscesse sich ganz sicher nicht von den Talg- und Schweißdrüsen entwickeln und schon deshalb mit diesen in keinem genetischen Zusammenhang stehen können, weil sie in seinem Falle tief unter dem Sitz dieser ihre Bildungsstätte hatten. Nur in einem Falle fanden Finger sowohl als Fränkel, die beide das reichhaltigste Material zu untersuchen Gelegenheit hatten, eine Beteiligung der Haarbalgscheiden. Finger beschreibt außer umschriebenen Ansammlungen von Eiterzellen eine lockere Durchsetzung der Epithelzellen mit diesen, und zwar dem Verlauf des Haarbalges folgend. Die zu den Haarpapillen führenden Blutgefäße zeigten Erweiterung, perivasculäre aus Eiterzellen bestehende Infiltration. Fränkel konnte Exsudatmassen von einem größeren in der Subcutis gelegenen Herd bis in die benachbarten Haarbälge und den Körper einzelner Knäueldrüsen hinein verfolgen. Für die Pathogenese der Veränderungen werden diese Nebenbefunde jedoch nie verantwortlich gemacht.

Die Pathogenese.

Für das Verständnis der Pathogenese der metastatischen staphylogenen Dermatoser erscheint es wichtig, auf gewisse allgemeine Eigenschaften des Staphylokokkus hinzuweisen. Der pyogene Staphylo-



kokkus produziert Gifte, die imstande sind, sowohl die roten Blutkörperchen als die weißen schwer zu schädigen: das Leukocydin, von van der Velde[90]) so genannt wegen seiner Eigenschaft, die Leukocyten zu zerstören und das Hämolysin. Joseph Koch[50]) hat festgestellt, daß zwischen der hämolytischen Fähigkeit der Staphylokokken und ihrer Pathogenität eine interessante Beziehung besteht. Diejenigen Staphylokokken nämlich, die Hämolyse machen, sind auch pathogen und virulent, während die nichthämolytischen harmlose, nicht pathogene Saprophyten sind. Außer diesen beiden Toxinen, dem Hämolysin und dem Leukocydin, die beide von den lebenden Staphylokokken in die Kulturflüssigkeit sezerniert werden, enthalten die Staphylokokken noch an den Zelleib gebunden das Endotoxin, das auch die getöteten Staphylokokkenleiber giftig macht. Schließlich enthalten die Staphylokokken, ebenfalls an den Zelleib gebunden, stark reizende und entzündungserregende Stoffe, die eine positive chemotaktische Wirkung auf Leukozyten haben. Diese Eigenschaft bildet ein nicht ganz unwesentliches Moment für das Zustandekommen von Eiterungen, und daher wird man verstehen, daß die Bildung vielfacher, eitriger Metastasen ein besonders hervorstechendes Charakteristicum der Staphylokokkensepsis ist. Der Grund für diese Eigentümlichkeit ist in der Mehrzahl der Fälle darin zu suchen, daß das Gift der Staphylokokken die Zellen gewisser Organe besonders schwer schädigt, die dann einen Locus minoris resistentiae für die Kokkeneinwanderung und ihre Ansiedelung bilden (Jochmann). Das Toxin bereitet erst den Weg für die Ansiedelung der Kokken und der dadurch bedingten eitrigen Metastasen. Ich kann es mir nicht versagen, hier kurz eine Anschauung zu streifen, die über diese Frage zu einer Zeit galt, als das genaue biologische Verhalten der Staphylokokken noch nicht so exakt erforscht war. Unna wandte sich im Anschluß an den von ihm veröffentlichten Fall 1894 auch der Frage der Pathogenese dieser Veränderungen zu. Es erschien ihm auffallend, daß die Staphylokokken nicht bloß eine Gefäßlähmung hervorrufen durch ihre Anwesenheit in den Gefäßen selbst, sondern über diese hinaus eine weit in die Oberhaut reichende Nekrose bewirken; ebenso auffallend war ihm, daß bei dieser Fernwirkung von den Gefäßen aus die Leukocytose erst sekundär nach der Nekrose auftritt. Dafür fand Unna folgende Erklärungsmöglichkeiten gegenüber dem Verhalten bei der Impetigo: 1. „Es handelt sich trotz der mikroskopischen und kulturellen Gleichheit in Wirklichkeit um einen anderen Organismus oder 2. um denselben Organismus mit veränderten toxischen Eigenschaften oder 3. die Einwanderung der Staphylokokken ist bei der metastatischen Hauterkrankung eine sekundäre Infektion. Es handelt sich um eine Mischinfektion, deren erster Erreger uns noch entgeht.“ Manches sprach nach Unna für diese letztere



Hypothese, „nach welcher Capillardilatation und Epithelnekrose, kurz alles was sonst den Staphylokokken nicht eigentümlich ist, dem primären Organismus zuzuschreiben wäre, und die Staphylokokken den geschädigten Bezirk der Haut nur nachträglich in Besitz nehmen würden. Es würde dann die schwierige Vorstellung fortfallen, daß das Zentrum der Leukocytenanlockung im Epithel sitzt, während die Staphylokokken doch vorher schon, wenn sie allein den Prozeß beherrschten, im Gefäßbindegewebe ein solches Zentrum hätten schaffen müssen. Es würde sich erklären, weshalb die auf embolischem Wege zustande kommende — von Unna damals Pustulosis staphylogenes genannte — metastatische Dermatose so extrem selten ist, während doch die staphylogene Sepsis gar nicht so selten vorkommt. Es stößt eben die Hautembolie der Staphylokokken auf Schwierigkeiten, wenn nicht ein besonderer Umstand, z. B. die primäre embolische Hautnekrose hinzukommt. Die zu den akuten Exanthemen zu rechnende embolische Pustelerkrankung, welche durch Staphylokokken erzeugt wird, ist eine äußerst seltene Erkrankung der Haut, bei der stets auf Mischinfektion zu fahnden ist.“ So weit Unna!

Es erschien mir sehr interessant, festzustellen, wie eine exakte histologische Beobachtung zu auch theoretisch richtigen Vorstellungen: „es stößt eben die Hautembolie der Staphylokokken auf Schwierigkeiten, wenn nicht ein besonderer Umstand hinzukommt“, führen muß in Fragen, deren restlose Lösung erst mit weiter fortgeschrittener Erkenntnis möglich sein konnte. —

Das Toxin bereitet also den Weg für die Ansiedlung der Kokken, und vornehmlich damit dürfte auch das Verhalten der Staphylokokken zum Blut und ihre Eigenschaft zusammenhängen, es mehr als Transportmittel denn als Nährboden zu benutzen, ein Umstand, der für den Vergleich mit der pathogenen Wirkung der Streptokokken noch von Wichtigkeit werden wird. Es scheint, als ob nach erfolgter Ablagerung eines großen Teiles der Staphylokokken in den durch die Toxine primär geschädigten Organen das Blut relativ schnell mit den übrigbleibenden Staphylokokken fertig wird, während bei der Streptokokkensepsis, wo eine solche Metastasierung selten vorkommt, die Vermehrung im Blute leichter ist (Antitoxinbildung der Organe bei der Staphylokokkensepsis ?).

Nun zur eigentlichen Pathogenese! Im Mittelpunkt der Erkrankung steht die intervasculäre — nach Fränkel präziser ausgedrückt intraarterielle — Ansiedlung der Krankheitserreger, die alle anderen Erscheinungen unschwer erklärt. Die Staphylokokken sind nicht nur in dem zierlichen Capillargebiet des Papillarkörpers, sondern auch in den größeren Gefäßen der Cutis und Subcutis zu finden. Sie führen in manchen Fällen zu kompletter Verlegung des Gefäßlumens durch



Kokkenpfröpfe. In den okkupierten Gefäßästchen spielen sich entzündliche Prozesse ab. Die Toxinwirkung und die dadurch bedingte Gefäßwandschädigung führen zur Ansiedelung der Staphylokokken, und es kommt vielfach zur teilweisen Einschmelzung der Gefäßwand (Panarteriitis Fränkels). Im weiteren Verlauf entwickelt sich eine ausgesprochen eitrige Infiltration. Mitten in einer sonst noch ganz normalen Umgebung findet man dann häufig ein Blutgefäß, und zwar nicht nur eine Capillare, sondern nicht selten auch ein größeres Gefäßstämmchen mit bereits deutlich differenzierter Wandung, dessen Inneres mit Leukocyten vollgepfropft ist; ebenso findet man Leukocyten in der Wand, man findet sie in Gruppen und Haufen den Gefäßen anliegend, diese umschließend. Nimmt die Menge der Eiterzellen zu, dann durchwachsen sie zunächst das Bindegewebe und mit der Dichte und Ausbreitung der eitrigen Infiltration nehmen dann die normalen Bindegewebszellen ab und verschwinden schließlich, so daß wir dann ein knötchenförmiges, aus Eiterzellen gebildetes Infiltrat vor uns haben. Die erkrankten und eitrig infiltrierten Gefäßwände sind unterdessen nicht nur für weiße, sondern auch für rote Blutkörperchen durchgängig geworden, und so kommt es zur Bildung hämorrhagisch-eitriger Exsudate, die klinisch als Petecchien oder Papeln mit eitrigem Zentrum imponieren. Letzten Endes sind naturgemäß diese Zustände die Folge einer Verschleppung der von irgendeinem Eiterherd im Organismus — recht häufig vom Herzen aus — ins Blut eingedrungenen Staphylokokken in das Gefäßgebiet der Haut. Inwieweit hierbei lediglich das arterielle Gefäßsystem beteiligt ist, wie dies Fränkel gefunden hat, oder auch das venöse, wie dies wenn auch immer mit gewisser Reserve eine Reihe anderer Autoren (Jadassohn, Lebet, Biland) angenommen haben, läßt sich an der Hand des vorliegenden Materials nicht sicher entscheiden, wenn auch erstere Annahme vieles für sich hat.

Ein pathogenetischer Zusammenhang der Erkrankung mit den Talg- und Schweißdrüsen, sowie den Haarbälgen kann wohl ohne weiteres abgelehnt werden. Der Umstand, daß diese Anhangsorgane der Haut an dem Prozeß primär nirgends beteiligt waren, daß die eitrige Infiltration vorwiegend in den tieferen Schichten der Cutis beginnt, und von den Blutgefäßen ihren Ausgang nimmt, läßt ohne weiteres den sicheren Schluß zu, daß es sich um keine Infektion von außen, sondern um eine echte hämatogene Entstehung der Dermatose handelt.

Eine gewisse Abweichung von diesem oben angeführten Entwickelungsgang ergibt sich jedoch in Fällen, wo der Prozeß so schnell verläuft, daß es nicht zur lokalen Ansiedelung der Staphylokokken kommt und daher lediglich ihre Toxine zur Geltung gelangen können. So verschieden auch das klinische Bild ist, in Fällen wie dem von mir beobach-

teten, wo es lediglich über das Erythema papulatum zur Purpura führte, und dem von Fränkel beschriebenen Fall 13, wo es auf weite Strecken zur Epidermolyse ohne sonstige histologische Veränderungen kam, pathogenetisch dürften auch solche Fälle nicht so weit voneinander unterzubringen sein. In dem einen Falle liegt die hämolytische Wirkung des in nicht besonders reichlicher Zahl eingedrungenen Erregers in einem widerstandsfähigen und zur Antitoxinbildung geeigneten Organismus vor, im anderen Falle die Überschwemmung eines durch multiple metastatische Abscesse geschwächten Körpers mit einer außerordentlich großen Zahl von Staphylokokken, die ihre toxischen Fähigkeiten ungehindert entfalten konnten.

Anhang.

Im Anschluß an diese Erörterungen der Pathogenese möchte ich hier noch einige aus der Literatur bekanntgewordene Fälle anführen, die zwar bezüglich der genau durchgeführten klinischen, bakteriologischen und histologischen Untersuchung das eine oder andere zu wünschen übriglassen, die jedoch in ihren Ergebnissen so weitgehende Übereinstimmung mit dem vorstehend Geschilderten bieten, daß sie auch als echte metastatische, staphylogene Dermatosen angesehen werden dürfen. Zunächst zwei Fälle, in welchen die Identifizierung der Erreger als Staphylokokken durch den Kulturversuch nicht geführt wurde.

Finger[22]) veröffentlichte 1893 eine Beobachtung, die auch deshalb noch ein besonderes Interesse verdient, weil sie zu den ersten als echte metastatische Dermatose erkannten Hautveränderungen gehört, in einer Zeit, wo das Dogma von der angioneurotischen Natur aller dieser Dermatosen noch unerschüttert feststand. Es handelt sich um einen 46 jährigen Mann, bei dem die Sektion eine fettige Degeneration des Herzens, geringes Atherom der Aorta, einen akuten Milztumor, beiderseitige subakute parenchymatöse Nephritis und zahlreiche Purpuraflecken an Stamm und Extremitäten ergab. Histologisch war die Epidermis normal, das Bindegewebe des Papillarkörpers und das Stratum subpapillare in kleinen Herden von dichtgedrängten roten Blutkörperchen erfüllt, die, in den Bindegewebsspalten in größerer oder geringerer Dichte und Menge eingelagert, die Bindegewebsbündel auseinanderdrängen. Ähnliche kleine Blutextravasate fanden sich auch im Fettgewebe und um und in manchen Schweißdrüsen. Auffällig war ferner eine große Menge polynucleärer Leukocyten; diese fanden sich einmal in unregelmäßiger Verteilung in den hämorrhagischen Herden, insbesondere aber auch an deren Peripherie. Entweder drängten sie, hier in Reihen und Zügen angeordnet, die Bindegewebsspalten erfüllend, die Bindegewebsfibrillen auseinander, oder sie bildeten runde und rundliche miliare knötchenförmige Anhäufungen. in denen sich dann neben polynucleären auch mononucleäre Zellen befanden. Ähnliche Anhäufungen begleiten auch, sie umscheidend, die Blutgefäße, die meist erweitert und strotzend mit Blutkörperchen gefüllt waren. In den hämorrhagischen Herden zerstreut und insbesondere an der Peripherie derselben, dort, wo sich auch die meisten Eiterkörperchen fanden, sah man in mäßiger Menge kleine runde Kokken, die vereinzelt oder zu zweien, aber nie in Ballen oder Haufen an-



geordnet waren. Ähnliche Kokken fanden sich in zahlreichen Blutgefäßen, waren aber hier stets zu zweien gelagert.

Eine andere, jedoch ähnliche Beobachtung teilt Merk[65]) mit. Bei einer Pat. bestand seit 2 Tagen ein Ausschlag. Dieser setzte sich aus einer Anzahl getrennt stehender Bläschen und acneähnlicher Pusteln zusammen — besonders am Bauch und an der rechten Brustseite — die fast gleichzeitig hervorgetreten waren. Daneben fanden sich auch linsengroße, rote entzündliche Flecke, deren Mitte sich zuerst blasig veränderte, und die dann schließlich zu Pusteln wurden. Daneben bestand Fieber zwischen 38 bis 39°, das durch das Auftreten des Exanthems nicht beeinflußt wurde. Der Tod trat alsbald infolge Meningitis und Encephalitis ein. Die histologische Untersuchung der miliaren Abscesse in der Lederhaut, die sämtlich von ungefähr gleicher Größe waren, ergab, daß diese Abscesse scharf gegen die übrige Lederhaut abgegrenzt waren. Die die Abscesse zunächst umgebenden Blutgefäße waren mit roten Blutkörperchen angefüllt und es erstreckte sich diese Stase bis unter das Epithel. Außerdem befanden sich, namentlich nahe dem Epithel, Stränge, die als Lymphgefäße gedeutet werden mußten und welche nicht nur mit Gerinnsel — offenbar eine postmortale Erscheinung — gefüllt waren, sondern es waren auch die Endothelzellen in einem sehr beträchtlichen Maße vermehrt, so daß man fast an Carcinomschläuche erinnert wurde. Die Abscesse bestanden aus polynucleären Leukocyten. Die meisten dieser Abscesse waren ganz in die Lederhaut versenkt, einige durch die Epidermis durchgebrochen, oder es hatte sich die Hornschicht blasig über dem Absceß abgehoben. An denjenigen Stellen, an welchen es noch nicht zum Durchbruch gekommen, strotzte das Epithel von eingewanderten Leukocyten. An manchen Stellen waren zwischen Corium und Epidermis kleinste Blasen mit klarem Inhalt von etwa 20 μ Durchmesser sichtbar. Nach Gram fanden sich im Zentrum dieser Abscesse freiliegend ganze Haufen von Kokken. Da diese in großen Haufen zusammenlagen, hielt Merk sie für Staphylokokken. Eine Kultur wurde nicht gemacht. Mit Hinblick auf ähnliche Untersuchungen erscheint die Annahme gerechtfertigt, daß diese Absceßchen hämatogen entstanden seien, und zwar seien die Meningitis und die miliaren Abscesse der Haut durch denselben Staphylokokkus bedingt.

Schließlich sei noch ein von Lebreton[56]) 1894 veröffentlichter Fall erwähnt, der deshalb ein besonderes Interesse verdient, weil er mit dem von mir beobachteten klinisch weitgehend übereinstimmt, wenn auch eine histologische Untersuchung nicht vorliegt. Diese Fälle verdienen auch deshalb noch eine besondere Betonung, weil sie einwandfrei dartun, daß eine echte metastatische, staphylogene Dermatose nicht unbedingt zur Eiterbildung und zum Exitus führen muß, sondern daß auch sie einen gutartigen Verlauf nehmen kann, wenn es auch nach diesen beiden von mir erwähnten Fällen — andere einwandfrei beobachtete konnte ich nicht feststellen — zu den Seltenheiten gehören dürfte. Bei Lebreton handelte es sich um ein 18jähriges Mädchen, das 48 Stunden nach einer heftigen Aufregung von Kopfweh, Fieber und wiederholtem Nasenbluten befallen wurde. 12 Stunden später traten Purpuraflecke auf den Armen, Beinen und Händen auf; am Körper nur vereinzelte Flecke. Während 48 Stunden blieb ein sehr schweres Krankheitsbild bestehen. Nach einigen Tagen Besserung und schließlicher Ausgang in Heilung. Blutkulturen auf Agar und Bouillon ergaben zahlreiche Kolonien von Staphylococcus albus. Die Eintrittspforte der Erreger blieb unbekannt. Im Anschluß an Lebretons Bericht wies Widal darauf hin, daß sich in solchen Fällen häufiger der Streptokokkus findet, während der Staphylokokkus seltener ist, eine Angabe, die bei der Differentialdiagnose der beiden Dermatosen noch zu verwerten sein wird. Mit diesem Anhang ist das Gebiet des über die staphylogenen metastatischen Dermatosen bis heute Bekanntgewordenen erschöpft.



Zusammenfassende Übersicht.

Eine zusammenfassende Übersicht des vorstehend Ausgeführten ergibt: Bei den durch Staphylokokken hervorgerufenen Hautmetastasen spielen sich hart an die Bakterieneinschwemmung haltende, bald rein eitrige, bald hämorrhagisch eitrige Infiltrationen von Haut- und Unterhautgewebe eine Hauptrolle. Aber sie sind nicht die einzige Erscheinung, mit der die Haut auf die von der Blutbahn aus eingedrungenen Staphylokokken reagiert. Als initiale Symptome treten dazu ausgedehnte, flüchtige Erytheme mit oder ohne Quaddelbildung, die teils diffus, teils circumscript auftreten und vielfach in hämorrhagische Veränderungen übergehen. Neben diesen mehr oberflächlichen Formen kommen auch tiefe in der Cutis und Subcutis gelegene Infiltrate vor, die klinisch als mehr oder weniger große, harte Knötchen oder Knoten erscheinen, in ihrem Zentrum aber stets eitrige oder hämorrhagisch eitrige Einschmelzung zeigten. In Ausnahmefällen kann es auch zur Epidermolyse der auf große Strecken schwer geschädigten Haut kommen, die jedoch stets als toxische Fernwirkung der an anderen Hautstellen sitzenden Kokken aufzufassen ist. Es kommt durchaus nicht bei allen durch Staphylokokken bedingten Sepsisfällen zu Hautmetastasen. Dies ist abhängig einmal von der Virulenz der Staphylokokken, ferner von der verschiedenen Empfindlichkeit der Haut bei den einzelnen von Staphylokokkenpyämie befallenen Kranken. Bei weitem am häufigsten treten diese Hautmetastasen als kleine Eiterbläschen auf [Lenhartz[58])].

Die klinisch als Erytheme mit oder ohne Quaddelbildung oder als papulöse Efflorescenzen auftretenden Hautmetastasen entpuppen sich histologisch als mehr oder minder ausgedehnte perivasculäre Infiltrate mit Gefäßerweiterung und Ödem von Papillarkörper und Cutis. An dieser Vermehrung der zelligen Elemente sind die polynucleären Leukocyten in hervorragendem Maße beteiligt. Die zweite klinische Efflorescenzform des Exanthems, die Pusteln, stellen sich histologisch dar als kleinste Absceßchen, sei es des Papillarkörpers oder der Cutis, die die Epidermis über sich entweder erst aufgelockert oder bereits zur Einschmelzung gebracht haben, zum Teil auch schon nach außen perforiert sind. Auch hier sind die umgebenden Gefäße auffallend erweitert, vorwiegend mit Staphylokokken und Leukocyten gefüllt und von perivasculären leukocytenreichen Infiltraten umgeben. Die klinisch als tiefe Knoten imponierenden Krankheitsherde entpuppen sich histologisch als eitrige bezw. hämorrhagisch-eitrige Infiltrate, die mit bakterieller und thrombotischer Verstopfung größerer Gefäße der Cutis und Subcutis, vor allem arterieller Natur, in Verbindung gebracht werden können.

Ulcerationen und Nekrosen erklären sich leicht und ungezwungen als ein weiteres Fortschreiten des Krankheitsprozesses auf dem eben



angedeuteten Wege. „Jedenfalls erlaubt uns ein eingehendes anatomisch-histologisches, Hand in Hand mit bakteriologischer Forschung gehendes Studium der metastatischen Hautherde bei sogenannter Staphylokokkensepsis das klinisch so vielgestaltige, als Hämorrhagie, als Pustel, als tiefsitzende Knoten oder als Erythem bei bisweilen weitergehender Ablösung der Haut sich präsentierende Krankheitsbild unschwer zu erklären" (Fränkel).

II. Streptogene metastatische Dermatosen.

Unter den alljährlich an den Folgen septischer Allgemeininfektionen zugrunde gehenden Kranken überwiegen nach Angabe der Pathologen die Streptomykosen bei weitem die Staphylomykosen. Es kommt jedoch, wie früher schon hervorgehoben, nur in einem sehr geringen Prozentsatz dieser Fälle zu Hautmetastasen. Unter diesen überwiegen nun nach den in der Literatur festgestellten Erfahrungen die staphylogenen metastatischen Dermatosen bei weitem gegenüber den streptogenen. Bedauerlicherweise sind auch von den für die letzteren niedergelegten Beobachtungen eine ganze Reihe für eine eingehende Stellungnahme nicht zu verwerten, da sie sich lediglich auf die kulturelle Feststellung des Erregers beschränken und ohne weitere histologische Untersuchung die Hautveränderungen dazu in Beziehung zu bringen suchen. Bei der großen Zahl derartiger Beobachtungen will ich einzelne Autoren nicht anführen, nur auf die Arbeit Vidals und Thérèse[94]) muß ich etwas genauer eingehen, da ich im Gegensatz zu Lebet ihr für die in Frage stehenden Veränderungen kein Gewicht beilegen kann.

Es handelte sich um einen 36jährigen Mann mit symmetrischer Purpura, Hämaturie, Schmerzen in allen Extremitäten und Anzeichen eines alten Klappenfehlers der Mitralis. Im Laufe einiger Tage stieg die Temperatur allmählich auf 40°, während gleichzeitig schnell in Schuppung übergehende erythematöse Flecke sich über den ganzen Körper ausdehnten, hauptsächlich auf Thorax und Abdomen. Der Kranke starb 17 Tage nach Beginn der Allgemeinerscheinungen unter Anzeichen von Urämie. Die Sektion ergab Streptokokken in den Capillaren der Nieren, der Leber und der Milz, Lungentuberkulose und alte Nephritis. Bakteriologisch wurde intra vitam ein Streptokokkus festgestellt. Über die histologischen Veränderungen an der Haut liegen keine Mitteilungen vor, so daß ein Beweis, ob es sich um toxische oder echt metastatische Erytheme gehandelt hat, nicht geführt ist.

Auch eine Beobachtung Werthers[93]) gehört hierher. Eine 31jährige Frau erkrankte mit Halsentzündung und Fieber. Schon in den ersten Wochen traten Blasen an den Fingerspitzen auf. Der Tod trat nach 9 Wochen ein. In den letzten drei Wochen Ausschlag im Gesicht bei dauernd hohem Fieber (38—39°). 8 Tage vor dem Tode ergab eine Blutaussaat Streptokokken. 2 Tage vor dem Tode Ödem mit trockener Nekrose an der Nasenspitze und an den Augenlidern. Ein histologischer Befund liegt nicht vor, ebensowenig bei einem weiteren Falle, wo ein 18jähriges Mädchen 9—10 Wochen vor dem Tode einen Ausschlag bekam unter gleichzeitigem Auftreten eines Milztumors und einer Myokarditis. Das Exanthem verhielt sich im allgemeinen wie im vorhergehenden Falle. Die Sek-



tion ergab außer der Sepsis eine ausgedehnte Tuberkulose. Die bakteriologische Blutuntersuchung war einmal negativ gewesen und ergab das andere Mal den Streptococcus viridans. In diesem Falle ist die unvollständige Untersuchung um so bedauerlicher, als der Streptococcus viridans als Erreger von Hautveränderungen, so weit mir bekannt geworden, nur noch ein einziges Mal festgestellt worden ist, und zwar von Fraenkel[27]). Auf diesen Fall werde ich an anderer Stelle noch eingehend zurückkommen.

Diese Aufstellung ließe sich mühelos um einige Namen vermehren, ohne daß dadurch die Sache selbst gefördert werden könnte. Von größerem Werte sind hingegen schon Untersuchungen, wo zwar die Identifizierung des Erregers durch den Kulturversuch unterlassen wurde, dieser jedoch im histologischen Bilde in ausgesprochene Beziehung zu den Hautveränderungen getreten war und außerdem durch seine charakteristische Lagerung und Kettenbildung mit größter Wahrscheinlichkeit als Streptokokkus angesprochen werden konnte.

Orillard und Sabouraud[70]) sahen bei einer Kranken, die an einer Phlegmone des rechten Armes litt, kleine, stark nußgroße Tumoren, etwa 12 an der Zahl, die in das Tegument oder zum wenigsten in das Hypoderm eingeschlossen und mit der Haut verwachsen waren. Ihre Oberfläche war von blauroter Farbe, die Umgebung erythematös verändert. Die Autoren fanden in Schnitten eines solchen Tumors eine kleine thrombosierte Vene, die der thrombosierten Axillarvene ganz ähnlich war und ebenso wie diese Streptokokken enthielt. Diese ließen sich in den kleinen Fibrininselchen und in den deformierten Endothelien feststellen, und zwar in Form kleinster Ketten.

Ein anderer Fall Werthers wäre hier noch zu erwähnen. Eine 44jährige Frau, die seit 12 Wochen unter hohem intermittierendem Fieber an Bronchitis, Nephritis und Myokarditis erkrankt war, zeigte Hautveränderungen, die erstens in großen erhabenen erysipelähnlichen Erythemen mit tiefgehender Infiltration der Haut bestanden, die wochenlang stationär blieben und sich langsam zurückbildeten (im Gesicht und am Unterschenkel). Des weiteren Erytheme mit hämorrhagischem Exsudat, Maceration der Epidermis und flächenhafter Nekrose (im Gesicht und am Schädel). Nekrose der Oberhaut und obersten Cutisschicht; drittens fingernagelgroße und kleinere Erythemflecken mit zackigem Rand. In diesen Erythemflecken traten in den letzten Tagen vor dem an eitriger Meningitis eintretenden Tod Blutaustritte auf. In den frischen Hauteffloreszenzen fand sich in einer großen Arterie der Subcutis Gerinnsel mit roten und weißen Blutkörperchen und Streptokokken. Die ersten an der Haut aufgetretenen chronischen erysipelähnlichen Veränderungen, die aber sicher nicht identisch mit dem Erysipel waren, zeigten histologisch ein perivasculäres Infiltrat. Erweiterung der Blut- und Lymphgefäße, junges Bindegewebe, Schwund der elastischen Fasern im kranken Bezirk und Atrophie der Epidermis.

In der Literatur sind auch einzelne Fälle niedergelegt, die zwar den früher angedeuteten Bedingungen: bakteriologische Identifizierung und eingehende histologische Untersuchung genügen, jedoch in der mir zugänglichen Bearbeitung so kurz behandelt sind, daß sie für eine kritische Studie nicht wohl berücksichtigt werden können.

Achard[1]) beobachtete z. B. eine mit Purpura und latenter Peritonitis verlaufende Streptokokkensepsis bei einer 28jährigen Frau, die außerdem an Vitium



cordis litt und an einem Lungeninfarkt zugrunde ging. Im Herzblut wurden kulturell Streptokokken nachgewiesen, in den Blutgefäßen innerhalb der Purpura fanden sich ausgebreitete Kokkenembolien. Ziegler bildet in seinem allgemeinen Lehrbuch der Pathologie 1901 einen Fall von Erythema multiforme ab (S. 601), der durch eine Streptokokkeninfektion verursacht wurde, die vom Mittelohr eines Kindes von 8 Monaten ausging. Es handelt sich um einen Schnitt durch einen roten Hautflecken am Fußrücken. Man sieht das Corium anscheinend frei von Kokken, dagegen sind die zwischen Corium und subcutanem Bindegewebe gelegenen Capillaren mit Streptokokken angefüllt, so daß ein zierliches blaues Netzwerk durch Methylviolett-Carminfärbung sichtbar wird.

Einen weiteren hierher gehörigen Fall erwähnt Jochmann[46]). Im Anschluß an Scharlach trat bei einem 4jährigen Kinde tiefe Nekrose der Tonsillen, ein Absceß am Kieferwinkel, doppelseitige Otitis media, später ein Hautabsceß am Nacken, ein geschwüriger Defekt am linken Mundwinkel und eine stecknadeldicke Perforation durch die ganze Dicke der rechten Unterlippe auf. 6 Tage darauf erschienen unter Kollapstemperaturen an den Vorderarmen und Unterschenkeln, im wesentlichen auf die Streckseite beschränkt, derbe, knotige, rundliche, über das ganze Niveau der Haut etwas prominierende scharf umschriebene Knoten. Die Haut darüber war leicht gerötet, scheint aber sonst intakt. Die Größe der Knoten schwankte zwischen Linsen- und Pfennigstückgröße, und zwar fanden sich an jeder der vier Extremitäten etwa 5—7. Eine Blutentnahme ergab zahllose Herde von Streptokokken auf allen Platten. Abends trat der Tod ein. Die Sektion ergab gangränescierende Angina, Ulcera an den Stimmbändern, Abscesse in den Nieren. Histologisch entpuppten sich die Hautinfiltrate als capillare Streptokokkenembolien. Von den Capillaren aus waren die Kokken in die Spalten des Gewebes und in die Lymphgefäße in der Umgebung gewandert und hatten das Gewebe zur Mortifikation gebracht. Zu erwähnen wäre noch eine Beobachtung Werthers, wo im Anschluß an eine Angina eine Streptokokkensepsis eintrat, die in 6 Tagen zum Tode führte. Das Exanthem, über den ganzen Körper verbreitet, am dichtesten im Gesicht und an den Unterarmen, bildete Pusteln und hämorrhagische Blasen mit tiefem Infiltrat und Nekrosen im Zentrum. Daneben schwarzblaue Scheiben bis Markstückgröße mit pockenähnlicher zentraler Delle. In einer frischen Eruption fanden sich Streptokokkenembolien der Gefäße. Bei der Blutaussaat intra vitam wuchsen ebenfalls Streptokokken.

Beobachtungen wie die von Ernst Kock[51]), José Garcia del Diéstro[31]) sind — worauf schon Fraenkel hingewiesen hat — hinsichtlich ihrer Deutung keineswegs einwandfrei, so daß sie hier nicht berücksichtigt zu werden brauchen.

Kasuistik.

Nach jeder Hinsicht erschöpfend bearbeitete Fälle habe ich in folgendem zusammengestellt:

Fall 1. [Finger[22]) 1893.]

Eine 26jährige Magd erkrankte mit hohem Fieber, allgemeiner Prostration und Sopor. 3 Tage vor dem Exitus entwickelten sich über Stamm und Extremitäten zerstreut, besonders dichtstehend an Hand- und Fußrücken, zahlreiche, fast linsengroße entzündlich gerötete Knötchen. Das Exanthem imponierte klinisch als Erythema papulatum.

Bakteriologischer Befund: Aus den metastatischen Herden der Nieren und des Myokards wurden Reinkulturen von Streptococcus pyogenes gezüchtet.



Sektion: Ausgebreitete diphtherische Schleimhautentzündung. Perikarditis Pleuritis, Lungeninfarkt, metastatische Herde in Nieren und Myokard, Papeln auf der Haut.

Histologischer Befund: Die Epidermis zeigte keine Veränderungen. Sowohl im Papillarkörper wie im Stratum reticulare cutis erschien das Bindegewebe wellig zart und auffällig locker, indem die Bündel durch weite spindelförmige Zwischenräume getrennt waren; es handelte sich um ein Ödem. Das Bindegewebe war, insbesondere im Papillaranteil, von reichlichen mononucleären Zellen durchsetzt. Die Capillaren sowohl der Papillen als des Stratum reticulare cutis erschienen oft auffällig dilatiert; in der Adventitia und dem umgebenden Bindegewebe fanden sich, dem Verlaufe der Blutgefäße folgend, reichliche, lockere Rundzellenanhäufungen. Ähnliche Rundzellenanhäufungen sind auch um die Schweißdrüsen und deren Ausführungsgänge nachweisbar. Ebenso erschien das Fettgewebe, dessen Blutgefäße Rundzelleninfiltrate in ihren Wandungen aufwiesen, in toto kernreicher. Diesem farblosen Bilde gab der bakteriologische Befund ein charakteristisches Gepräge. Nach Gram und mit Krystallviolett (Kühne) fanden sich große Mengen von Kokken, und zwar ausschließlich in den Blutgefäßen. Sie erfüllten die Capillarschlingen der Papillen oft so dicht, daß schwache Vergrößerung den Eindruck injizierter Capillaren machte. Diese Kokken saßen im Klumpen, meist wandständig in den größeren Gefäßen des Stratum reticulare; sie erfüllten die Capillaren der Schweißdrüsen und waren auch im Inhalt der größeren Arterien und Venen des subepidermidalen und Fettgewebes meist als wandständige Klumpen sichtbar. Es handelte sich um einen typischen Streptokokkus. Der Fall wurde von Finger als eine metastatische, bakteritische Dermatitis bezeichnet.

Fall 2. [Unna (l. c.) 1894.]

Ein Kind von 1 Jahr bekam im Anschluß an Masern einen neuen universellen Hautausschlag, der aus kleinen acneartigen Knötchen mit geringer peripherer Röte bestand. Die Krankheit begann mit mäßigem Fieber. Am nächsten Tage war das Exanthem stärker ausgebildet und dichter stehend. Auf einzelnen Knötchen hatte sich ein kleines kreisrundes, etwa stecknadelkopfgroßes, durchsichtiges Bläschen von hellgrauer Farbe entwickelt. Kopf, Brust, Rücken und Extremitäten waren befallen. Es bestand Katarrh der Nasenschleimhaut, während Mund und Rachenhöhle intakt erschienen. Am 3. Tage breitete sich das Exanthem weiter aus, und die Knötchen konfluierten teilweise. Die Bläschen auf denselben vermehrten sich. Nachdem noch einige Hauthämorrhagien und Blutungen aus der Nase aufgetreten, das Fieber weiter gestiegen war, erfolgte der Tod am 5. Beobachtungstage.

Bakteriologischer Befund: In den Pusteln der Haut, in der Mundhöhle, im Parenchym der Leber und Nieren fanden sich Streptokokken.

Sektion: Bei der Sektion war das Exanthem teils abgeblaßt, teils bläulich rot unter Linsengröße. Lippe und Nasenschleimhaut excoriiert. Tonsillen geschwellt, die Schleimhaut des Zungenrandes nekrotisch, Nekrosen und Excoriationen an der Epiglottis, Schwellung der Milzfollikel, trübe Schwellung der Rindensubstanz der im ganzen anämischen, stark vergrößerten Nieren.

Histologischer Befund: Das anfangs acneähnliche, später pockenähnlich aussehende Exanthem verdankte seine Entstehung der Embolisation der Hautgefäße und der Überschwemmung der Oberhaut mit einer Streptokokkenart. Die größeren Bläschen stellen sich mikroskopisch als große gefächerte, mit einer dicken Horndecke überzogene Höhlen dar, die im Zentrum am höchsten über das Niveau der Haut aufragen, oder hier eine seichte Delle tragen und häufig eine radiäre fächerförmige Anordnung der Höhlen und Septen um ein Zentrum an der Basis erkennen lassen, welches in einer stark angeschwollenen Papille liegt.



Der Papillarkörper weist regelmäßig eine äußerst dichtgedrängte Kolonie von Streptokokken auf, während sämtliche Höhlen des darüberliegenden Bläschens von derselben Streptokokkenart erfüllt sind. Die Kokken kann man aus dem Bindegewebe einer oder mehrerer zentraler Papillen in die Blutcapillaren derselben und von hier aus in die arteriellen Capillaren und Arteriolen der mittleren Cutis verfolgen; selten reichen sie bis an die subcutane Grenze oder die kleinen Venen derselben Hautpartie. In den letzteren Teilen der Blutbahn findet man nur wandständige kleine Kolonien oder ganz vereinzelte Gruppen von 4 bis 8 Kokken, während unter dem Zentrum, regelmäßig durch mehrere Schnitte verfolgbar, die Papillarschlingen und ein Teil der horizontalen arteriellen Äste der Papillarblutbahn von dichten Kokkenrasen infarciert und z. T. stark erweitert und ausgebuchtet sind. Endlich kann man von diesem Hauptherde aus die Kokken in die Lymphspalten der Papillen und von hier aus in diejenigen der Oberhaut verfolgen. Alles in allem findet sich der vollkommenste Typus einer Kokkenembolie des Papillarkörpers und in direktem Anschluß an dieselbe eine Infarcierung der Oberhaut in ihren Lymphorganen mit denselben Organismen. An der ausgebildeten Streptokokkenblase fällt die dicke und geringe Kompression der Blasendecke auf, welche aus den alten oberen Hornschichtlagen, einer ungemein gequollenen, auf das Fünf- bis Zehnfache der gewöhnlichen Dicke verbreiteten basalen Hornschicht und einer breiten aufgelockerten Körnerschicht besteht, in welcher das Keratohyalin noch sehr gut erhalten ist. Die gequollene basale Hornschicht zeigt breite rhomboidale Zelleiber mit scharfen Konturen und einem schwach oder noch stark tingiblen Kernrest. Die seitlichen Partien der Blase weisen ein beträchtliches intercelluläres Ödem auf. Diese Tendenz zu einer verbreiteten superbasalen Spaltenbildung ist bei der streptogenen Pustelkrankheit auch an den Haarbälgen, und zwar in ihrer ganzen Ausdehnung ausgeprägt und sogar hin und wieder an der äußeren Epithelwand der Knäueldrüsen.

Was die Degenerationsprodukte in den reifen Bläschen angeht, so finden sich die der Körnerschicht zunächst gelegenen Stachelzellen in retikulärer Degeneration, und es kommt an vielen Stellen zu einem Überquellen der oberen Schicht über die untere durch nachträgliche ödematöse Erweiterung der Höhlen und periphere Ausbreitung der retikulären Degeneration. Die dem Papillärkörper zunächst gelegenen Epithelien quellen in toto auf unter amitotischer Kernvermehrung und wandeln sich zum großen Teil in runde, lose aufgehäufte vielkernige Ballons um. Die zwischen den primär quellenden und kolliquierten Epithelien übrigbleibenden Haupt- und Nebenbalken bestehen aus komprimierten kernhaltigen Epithelien, die einer langsamen Nekrobiose anheimfallen. Das interstitielle Ödem erstreckt sich bemerkenswerter Weise aber nicht auf die Cutis. Die Infiltration mit jungen Bindegewebszellen ist sehr gering, und es fehlt völlig die lokale Leukocytose. Es finden sich nur vereinzelte gut ausgebildete Plasmazellen, Mastzellen sind nicht besonders reichlich, aber häufiger und größer als normal entwickelt. Die Emigration weißer Blutkörperchen ist auch in den reifen, wohlausgebildeten Bläschen auffallend gering: eine sehr auffallende Tatsache.

Bedeutendere Veränderungen als die Cutis im allgemeinen zeigen wieder die in dieselbe eingesenkten Epithelanhänge. Die Stachelschicht der Haarbälge weist vielfach Verflüssigung einzelner Epithelien und, sich daran anschließend, netzförmig verzweigte Spaltbildung auf; dies tritt besonders zwischen den äußeren basalen Zellagen und den nach innen gelegenen Epithelien hervor. Stellenweise löst sich ein verjüngter Haarscheidenzylinder samt dem Haar vollständig von dem Haarbalge ab, an welchem nur Reste der basalen Epithellage haften, ein der Blasenbildung im Deckepithel vollkommen analoger Vorgang. Das Haar selbst ist dabei nicht verändert. Hingegen ist die Hornschicht, welche den Haarbalgtrichter



auskleidet, überall dort stark aufgequollen, wo diese in den Bereich der Kokkenembolien und Bläschen gelangen. Charakteristischer noch sind die Veränderungen an den Knäueldrüsen. Wo diese die Bläschen durchziehen, ist das Epithel des Ganges gut erhalten, sogar die Körnerzellen, welche sich von außen in den Gang einsenken. Nur sind alle diese Epithelien besonders voluminös, teilweise ödematös. Am meisten geschwollen sind jedoch die innersten Gangepithelien und die sich nach unten an dieselben anschließenden Cuticularzellen. Die Quellung und Volumzunahme setzt sich an den Cuticularzellen den ganzen Gang hinunter bis in die tiefere Haut resp. bis zu den sekretorischen Knäuelzellen fort und ist so bedeutend, daß das Cuticularrohr als Ganzes keinen Platz mehr in dem Gange findet und sich innerhalb des Ganges spiralig hin und her windet.

Im großen und ganzen zeigen die Epithelanhänge mithin analoge Veränderungen wie das Deckepithel: eine auffallende Schwellung der jünst verhornten Zellen und ein interstitielles Ödem in den unverhornten Schichten mit totaler Verflüssigung einzelner Epithelien, wodurch frühzeitig der Zusammenhang der Keimschicht mit den übrigen Epithelien gelockert wird.

Bezüglich der Beziehungen der Kokkeninvasion zur Entwicklung der Bläschen stellte Unna fest, daß sämtliche Epithelveränderungen bis zur Nekrotisierung des Epithels die Folgen der Einwirkung eines im Serum löslichen Giftes und bereits längst ausgebildet sind, wenn die Einwanderung der Kokken aus der Cutis in das Epithel beginnt. Unna stellte an drei verschiedenen Stadien der Bläschenbildung derartige Untersuchungen an, die für die später zu erörternde Pathogenese von Bedeutung sind. Im ersten Stadium zeigten die kleinsten senfkorngroßen Bläschen in der Epidermis das papulöse Stadium; die Stachelschicht war von weiten Lymphspalten durchzogen, durch totale Verflüssigung einzelner Epithelien im unteren Teile netzförmige Lücken aufweisend. Andere Epithelien daselbst waren z. T. ausgewaschen und des größten Teils ihres Protoplasmas, aber nicht ihrer Kerne beraubt. Im oberen Teile begann die retikuläre Höhlenbildung und als Decke fand sich eine ödematös geschwellte Körnerschicht und basale Hornschicht, andeutungsweise von nicht verflüssigten, dagegen komprimierten Epithelsträngen und unversehrten Schweißporen wie von Pfeilern getragen. In diesem Stadium ist noch kein Kokkus in den Bläschen zu finden, aber regelmäßig nimmt eine dichtgedrängte Kolonie von Streptokokken genau die Mitte des darunterliegenden Papillarkörpers ein, in einer oder mehreren Capillaren Infarkte bildend und in die benachbarten Arteriolen sich mit abnehmender Dichtigkeit fortsetzend. Als zweites Stadium bezeichnet Unna die Umwandlung der Papel zu Bläschen. Die unregelmäßigen Veränderungen, die das intercellulare Ödem im unteren Teil der Stachelschicht hervorgebracht hat, verschwinden, je mehr einzelne Epithelien und Haufen solcher dadurch abgelöst werden und nun die ballonierende Degeneration mit amitotischer Kernvermehrung eingehen. Ebenso erhält der obere Teil des Bläschens durch fortschreitende retikuläre Degeneration, mächtige Auftreibung und Konfluenz der entstandenen Höhlen, die sich mit feinkörnig geronnener, aber noch keine Fibrinreaktion gebender Lymphe füllen, ein gleichmäßiges Aussehen und regelmäßige Gestalt: das Bläschen ist reif. — Unterdessen haben die Kokken ihre Wanderung fortgesetzt. Sie sind aus den Capillaren des Papillarkörpers in die Lymphspalten desselben vorgedrungen und weiterhin in die unterste Stachelschicht. Auf der Höhe der Vesiculation findet man die Kokken in der Cutis noch unverändert oder nach der Tiefe zu spärlicher und in den Bläschen, in erheblicher Menge, nur in der ödematösen Basis der Peripherie. Einzelne Ketten ziehen sich von hier, besonders an den gröberen Balken entlang, in das Bläschen hinauf, doch sind diese in vielen reifen Bläschen spärlich und sehr oft gar nicht nachzuweisen. Ein drittes Stadium zeigt die Bläschen strotzend ge-



füllt, ihr Umfang hat sich nicht erheblich verändert, aber ihre Höhe ist gestiegen. Im Bau der Bläschen hat sich nichts verändert, als daß die retikulär degenerierten Partien der oberen Stachelschicht noch weiter von gerinnendem Exsudat aufgetrieben und die Bläschendecke und die sämtlichen Wände stärker komprimiert sind. Aber die Kokken haben sich in alle Spalten des Bläschens ergossen und durchsetzen in dichten Massen das die Höhlen ausfüllende Exsudat. Hier kommen jetzt die zierlichsten und längsten Ketten zur Anschauung, während in den engen Lücken der Blutcapillaren und superbasalen Falten die Kokken dichte Haufen bilden und den Streptokokkencharakter nicht deutlich hervortreten lassen. Demgegenüber fällt der Mangel jeglicher Kokkeninvasion in die Knäueldrüsen auf.

Fall 3. (Finger [l. c.] 1896.)

Ein 26jähriger Mann erkrankte 2 Monate nach Ulcus molle und Bubonenabsceß mit Schüttelfrost, heftigem Fieber und Durchfall. Am 3. Krankheitstag finden sich am Bauch, den unteren Extremitäten, dem Gesicht — besonders der Stirn — bei dem gut genährten Manne Efflorescenzen von zweierlei Aussehen: einmal teils runde, teils ovale, weizenkorngroße elevierte, leicht infiltrierte rote Knötchen, teils flache blaßrote, unter Fingerdruck abblassende Flecke. Gleichzeitig wurde bei 40° Fieber ein Geräusch an der Mitralis festgestellt. In den nächsten Tagen wird das Exanthem stärker, die beiden Exanthemformen treten schärfer hervor. Sie imponieren einmal als Roseolen, zum andern als längliche, zackige, elevierte, streifenförmig angeordnete, hell- bis bläulichrote, im Zentrum dunklere, derbe Infiltrate. Am 3. Tage ihres Entstehens sind sie hämorrhagisch. Einen Tag vor dem Tode treten an verschiedenen Stellen bis guldengroße Hämorrhagien in der Haut und dem subcutanen Zellgewebe auf.

Bakteriologischer Befund: Intra vitam auf Agar zahlreiche Streptokokken. Post mortem aus dem Herzblut und dem Blute der Hautefflorescenzen Streptococcus pyogenes.

Sektion: Endocarditis acuta ulcerosa valvulae mitralis post bubonem sin. Pyaemia cum tumore lienis acuto, infarctibus anaemicis, cum nephritide embolica, cum hepatide embolica, cum abscessibus haemorrhagicis membranae mucosae intestini tenuis, cum haemorrhagii capillaribus extensis cutis corporis totius, cum meningitide purulenta, abscessus retroperitonealis in regione inguinali et lumbali sinistra ex lymphangitide post bubonem.

Histologischer Befund: Die mikroskopische Untersuchung der noch nicht hämorrhagischen frischen Flecke ergab überall normales Epithel, höchstens in den unteren Lagen hier und da eine Eiterzelle. Die Papillen der Cutis sind vergrößert und plumper, daher die Retezapfen schmächtig. Das Bindegewebe der Papillen ist locker durchsetzt von einem zelligen Infiltrate, das aus mononuclearen und polynuclearen Zellen besteht, die sich an den meisten Stellen an Zahl so ziemlich das Gleichgewicht halten, während an anderen Stellen die Eiterzellen zu kleinen dichten Häufchen zusammentreten. Ausgangspunkt dieser Infiltrate sind die Blutgefäße des Papillarkörpers, die erweitert, in ihrer Wand dicht von vorwiegend polynuclearen Eiterzellen infiltriert erscheinen, welch letztere nach der Peripherie zu allmählich geringer werden, und die Infiltration des Papillarkörpers repräsentieren. Den Inhalt der Blutgefäße bilden teils Blutkörperchen, unter denen dann die polynuclearen weißen vorwiegen, teils Fibrin in fädigem Flechtwerk, teils dichte Kokkenmassen. Diese Kokken erfüllen die Blutgefäße meist in Form eines das Lumen vollständig erfüllenden Pfropfes, der aus sehr langen, vielfach verschlungenen Ketten gebildet wird. Die Schweißdrüsen sind z. T. normal, z. T. sind sie in ein mehr oder weniger lockeres Infiltrat mono- und polynuclearer Zellen eingebettet, das von den Blutgefäßen des Bindegewebes ausgehend, die Acini umspinnt. Stets finden sich in diesem Falle die



Blutgefäße der Schweißdrüsen von Kokken dicht erfüllt. Dort, wo die Kokken in den Blutgefäßen reichlicher, ist auch die Ansammlung polynuclearer Leukocyten im perivasculären Bindegewebe groß. Dieselben verdecken die Struktur der Acini, treten im Bindegewebe zu rundlichen Anhäufungen zusammen, die schon als Beginn miliarer Abscesse aufzufassen sind. Auch die Ausführungsgänge der Schweißdrüsen sind von einem Infiltrate mono- und polynuclearer Zellen eingeschlossen, in welchem man nicht so selten eine von Kokken vollgepfropfte Capillare mit dem Schweißdrüsengange mitziehend wahrnimmt. Analoge Veränderungen periglandulärer Infiltrationen zeigen Haarbalg- und Talgdrüsen. Insbesondere sieht man hier und da die zu den Haarpapillen ziehenden Capillaren mit Kokken vollgepfropft. Um dieselben, also unter der Haarpapille, an manchem Haar eine dichte Anhäufung von Eiterzellen, die z. T. schon zu zerfallen beginnen und den Eindruck eines miliaren Abscesses machen. Das Fettgewebe ist von einem Netz von Zügen von Eiterzellen durchsetzt, die die einzelnen Fettläppchen umspinnen und sich stets um eine Blutgefäßcapillare gruppieren, die im Lumen einen Kokkenpfropf enthält. Neben den Capillaren der Cutis und Subcutis zeigen aber auch die größeren Gefäße mit bereits differenzierter Wandschicht auffällige Veränderungen, und zwar von zweierlei Art. Entweder ist die Wand der Blutgefäße intakt, aber in den in der Adventitia sitzenden Capillaren (Vasa vasorum) finden sich oft ausgeprägte Kokkenembolien mit perivasculärer Eiterzelleninfiltration; das Lumen des Hauptgefäßes zeigt dann entweder Fibringerinnsel oder vorwiegend polynucleare Leukocyten. Oder aber das Lumen des Gefäßes wird mit einem Pfropf erfüllt, der Kokkenklumpen und Leukocyten enthält, während die Wand des Gefäßes und das perivasculäre Bindegewebe dicht von Eiterzellen infiltriert sind. Die Untersuchung der Hämorrhagien zeigt, daß diese nur ein vorgeschrittenes Stadium des ganzen Prozesses sind. Zu den gleichen Veränderungen wie in früheren Schnitten treten zwei Momente hinzu. Einmal die Hämorrhagie. Große Massen von roten Blutkörperchen durchsetzen und erfüllen die Lücken des subcutanen Bindegewebes und des Fettes, weniger intensiv das Stratum papillare selbst. Dazu kommt der Austritt der Kokken aus den Blutgefäßen. Dieser Austritt erfolgt in zweierlei Weise: einmal mit der Hämorrhagie oder auch durch das Heraustreten der Kokken aus den Blutgefäßen in das umgebende Gewebe. Nicht nur die Capillaren, sondern auch recht ansehnliche Gefäße werden in ihrer Wand von den Kokken durchsetzt: dieselben gelangen ins perivasculäre Bindegewebe, vermehren sich hier und daher finden sich in den Hämorrhagien Kokkenketten im Papillarkörper, im subcutanen Gewebe, den Schweißdrüsen und dem Fett in großer Zahl.

Fall 4. [Pezzoli[72]) 1900.]

Eine 38jährige Frau erkrankte im Anschluß an Abort mit Erbrechen, Abführen, starker Blutung aus dem Genitale und heftigem Kopfweh. Die Temperatur, die bei der Aufnahme 37,9° betrug, steigerte sich in den nächsten Tagen erheblich und hielt sich fast kontinuierlich auf der Höhe von 39,7° bis 40,2°. 7 Tage nach Beginn der Erkrankung traten auf der Haut des Abdomens zahlreiche rote Flecke auf, die alsbald deutlich hämorrhagisch wurden und am nächsten Tage sowohl am Rumpf als an den Extremitäten als hanfkorn- bis tellergroße Hämorrhagien sichtbar wurden. Auf der Kuppe des linken Zeigefingers trat eine hämorrhagische Blase auf, desgleichen am nächsten Tage, in der Kreuzbeingegend auf den untersten Teil des Rückens übergreifend, eine handtellergroße Hämorrhagie, in deren Mitte die Epidermis blasig abgehoben war. Am nächsten Tage trat der Tod ein. Einige der Efflorescenzen auf der Haut waren deutlich eleviert.

Bakteriologischer Befund: Auf Agarplatten angelegte Kulturen aus der Milz, aus den Nieren und aus den encephalitischen Herden im Gehirne ergaben

Reinkulturen des Streptococcus pyogenes. Ebenso wurden in den Infarkten der Nieren, der Milz und in den encephalitischen Herden mikroskopisch zahlreiche Streptokokken nachgewiesen.

Sektion: Endometritis diphtherica post abortum (?), Endokarditis der Valvula mitralis mit eitrigen Infarkten in der Milz und in den Nieren, mit kleinen Blutungen in der Pleura, mit größeren Blutungen in der Haut des Stammes und der Oberarme, mit einer hämorrhagischen Blase am linken Zeigefinger, mit kleinen und größeren encephalitischen Herden im Großhirn, einer größeren Erweichungsstelle im linken Schläfenlappen und beginnender eitriger Leptomeningitis über den Zentralwindungen, mit subakutem Milztumor und parenchymatöser Degeneration der Organe. Atelektase des linken unteren Lungenlappens mit kleineren lobulär pneumonischen Herden. Frischer Decubitus in der Kreuzbeingegend.

Mikroskopischer Befund: Die Epidermis erscheint vollkommen normal, die Papillen von gewöhnlicher Größe und Breite. Auffällig ist die große Zahl von Anhäufungen von roten Blutkörperchen, welche sich sowohl im Stratum papillare als im Stratum reticulare cutis befinden und in kleineren und größeren Herden die Fibrillen des Bindegewebes auseinanderdrängen. Ähnliche, nur größere Hämorrhagien finden sich weiter unten sowohl im Fettgewebe selbst als auch in den Bindegewebszügen, welche die Fettläppchen umschließen. Die Capillaren sind überall im Bereiche der Hautefflorescenzen sehr stark erweitert und mit roten Blutkörperchen dicht erfüllt. Neben den Blutextravasaten finden sich an denselben Stellen Infiltrate, welche aus mono- und polynuclearen Rundzellen bestehen. Ausgangspunkt dieser Infiltrate sind die Blutgefäße, welche förmlich darin eingebettet erscheinen. Solche Infiltrate finden sich auch um manche Schweißdrüsen und im Fettgewebe; auch manche der Blutextravasate sind von einer dichten Infitration von mono- und polynuclearen Leukocyten umgeben. Nach Weigert gefärbte Präparate lassen sowohl zahlreiche Capillaren der Papillen und des Stratum reticulare cutis als diejenigen, welche die Schweißdrüsentubuli und die Fettläppchen umgeben, an manchen Stellen als mit Kokken vollgepfropft erkennen. Diese Klumpen erweisen sich als ein Konvolut von Kokken, die in kürzeren oder längeren Ketten angeordnet sind. Außer in den Capillaren befinden sich die Kokken auch frei in den Infiltraten und in den Hämorrhagien: sei es, daß die Kokken die Capillarwand in großer Menge durchwucherten und sich ins perivasculäre Bindegewebe fortsetzen, hier vermehrten und durch ihren Reiz zum Zustandekommen und der Vergrößerung des Infiltrats beitrugen, sei es, daß aus der zerrissenen Wand der Capillare Kokken und Blutkörperchen gleichzeitig zum Austritt in das umgebende Gewebe gelangten. Ähnliche Veränderungen zeigte der mikroskopische Befund des Decubitus in der Kreuzbeingegend, nur in intensiverem Grade ausgeprägt. Sowohl die Hämorrhagien als die Infiltrate des Bindegewebes und des Fettgewebes sind größer. Die Kokkenembolien betreffen nicht nur die Capillaren der Papillen und des Bindegewebes, sondern auch größere Gefäßstämme, besonders unten im Fettgewebe. An einer Stelle fand sich eine intraepitheliale Blase, welche mit Eiterzellen und Detritus ausgefüllt war: eine Art Impetigo welche, da nirgends eine Kontinuitätstrennung ihrer Decke zu sehen war, offenbar durch hämatogen dorthin verschleppte Streptokokken entstanden war. Pezzoli bezeichnet den Fall als Dermatitis haemorrhagica pyaemica.

Fall 5. (Pezzoli [l. c.] 1900.)

Ein 15jähriges Mädchen erkrankte im Anschluß an eine Erkältung mit Schüttelfrost, Schwäche, Mattigkeit, Schmerzen in der Brust und hohem Fieber. Es bestanden außerdem Schmerzen in den Phalangealgelenken der linken Hand und der Muskulatur des Vorderarms. Einige Tage später trat am linken kleinen Finger, sowie auf der Haut der Vola manus ein bläulich gefärbter Fleck auf. Am



nächsten Tage waren auf der Haut der Brust und des Bauches, besonders aber in den seitlichen Partien des Thorax, in der Nähe der Axilla, zahlreiche kleine bis erbsengroße hämorrhagische Flecke aufgetreten. Ebensolche, zerstreut und spärlicher, auf der Streckseite der Extremitäten. Unter Delirien und hohem Fieber trat 3 Tage später der Tod ein.

Bakteriologischer Befund: Untersuchung der Infarkte der Milz ergab Reinkulturen des Streptococcus pyogenes. In den Schnitten aus den Infarkten der Milz und der Nieren wurden ebenfalls Streptokokken nachgewiesen.

Sektion: Frische Endokarditis der Valvula mitralis mit kleinen Blutungen im Endo- und Perikard, im Mediastinum, an der Pleura, in der Schleimhaut des Larynx, im Kleinhirn, in den Meningen, im Darm und in der Haut. Zahlreiche frische Infarkte der Milz, embolisch hämorrhagische Nephritis, akuter Milztumor und trübe Schwellung der parenchymatösen Organe. Chronische Entzündung der Tonsillen mit zahlreichen Pfröpfen.

Histologischer Befund: Die Epidermis ist normal, die Papillen stellenweise etwas zellreicher, sonst aber von normaler Dicke und Größe. Auch das Bindegewebe der Cutis erscheint im allgemeinen normal, nur sind die Capillaren etwas erweitert und in ihrer Umgebung die Bindegewebszellen vermehrt. Die schon makroskopisch wahrgenommenen Hämorrhagien finden sich teils mitten im Corium, teils von viel kleinerem Umfange in manchen Papillen. In der Umgebung dieser Hämorrhagien finden sich herdweise Ansammlungen von poly- und mononuclearen Leukocyten, doch sind diese Infiltrate viel schmächtiger als im ersten mitgeteilten Falle. Mit Kokken angefüllte Blutgefäße waren in den untersuchten Fällen nicht nachzuweisen. Die Kokken lagen vielmehr frei, entweder in den Hämorrhagien zwischen den roten Blutkörperchen oder aber hauptsächlich in den die Blutextravasate umgebenden Infiltraten. Die Kokken sind in sehr geringer Zahl vorhanden, sehen teilweise wie gebläht oder schlecht gefärbt aus und sind teilweise in die Eiterzellen eingeschlossen. Die Anhangsgebilde der Haut, wie Haarbälge, Talgdrüsen und Schweißdrüsen sind vollständig normal, auch im Fettgewebe sind keine Veränderungen nachzuweisen.

Fall 6. [Fraenkel[27]) 1910.]

Das Wesentliche an diesem Falle war die Anwesenheit zahlreicher, äußerst dichtstehender, kaum mohnkorngroßer, rötlicher Efflorescenzen an der Streckseite beider Hände, von denen viele ein kaum stecknadelspitzengroßes Zentrum erkennen ließen.

Bakteriologischer Befund: Es wurden der Streptococcus viridans (Schottmüller) gefunden.

Histologischer Befund: Es handelte sich nicht um einfache Blutaustritte, sondern um umschriebene, von Hämorrhagien begleitete, das kollagene Gewebe, speziell die Pars reticularis cutis betreffende, nekrobiotische Prozesse, die durch teils frei im Gewebe, teils, wenn auch in sehr geringer Menge, in einem größeren Arterienästchen dieser Schicht befindliche Kokken verursacht waren. Als Beweis für das vital erfolgte Eindringen der Krankheitserreger in das betreffende Gefäß mußte ein dieses erfüllender, hauptsächlich aus Leukocyten bestehender Thrombus angesehen werden.

Fall 7. [Fraenkel[26]) 1913.]

Eine 28jährige, am 12. VI. 1910 aufgenommene Frau war am 5. VI. von einer Hebamme mittels Extraktion entbunden worden. Die Nachgeburt kam spontan. Nach der Geburt Schüttelfrost, der sich seitdem täglich wiederholte. An der linken Ferse eine große blaurote Stelle mit entzündlichem Rand. An der rechten Gesäßbacke eine etwas mißfarbene fünfmarkstückgroße Hautpartie mit gerötetem Rand. Uteruskörper bis zum Nabel reichend, beide Parametrien druckempfind-



lich. Am 12. VI. waren die entzündlichen Hautstellen an der linken Ferse und in der rechten Glutäalgegend größer geworden und sahen brandig aus. Am nächsten Tage erfolgte der Tod.

Bakteriologischer Befund: Aus dem Blut wurden intra vitam hämolytische Streptokokken gezüchtet, aus dem Blaseninhalt der Füße pyogene Streptokokken in Reinkultur.

Sektion: An den Füßen blasenförmige Abhebung der Haut. In der Gegend des Steißbeins, auf die rechte Glutäalgegend übergehend ein handtellergroßes, schmutzig belegtes Ulcus. Beim Einschneiden zeigt sich der Grund bis tief in die Muskulatur hinein hämorrhagisch infiltriert und sulzig. Beide Parametrien verdickt und weich. Beim Einschneiden trifft man auf erweiterte Venen, die z. T. flüssiges Blut, z. T., besonders rechts, dünnflüssigen Eiter enthalten und entzündlich gerötete mißfarbene Wandungen darbieten. Auch in der Uterussubstanz erweiterte Venen mit eitrigem Inhalt. Die anatomische Diagnose lautete; Uterus puerperalis, Thrombophlebitis purulenta parametr. utr., Pachymeningitis fibrinosa.

Histologischer Befund: Die Untersuchung eines Stückes der erkrankten Haut der Ferse zeigte die dicke Hornschicht von den tieferen Oberhautschichten abgelöst. Die Zellen der letzteren sitzen z. T. in schollig miteinander verklumpten Massen, z. T. in spindelförmig lang ausgezogene Gebilde umgewandelt, dem Papillarkörper nur lose auf. Die Papillenspitzen sind geschwollen, die hier verlaufenden Capillaren strotzend gefüllt. Auch die Gefäße der Pars reticularis, Arterien, Venen und Capillaren sind durch Blut stark ausgedehnt. In einzelnen größeren Arterienästen sind spärliche Leukocyten angesammelt, andere gleichgroße, an der Grenze gegen die Subcutis gelegene Arterien enthalten Fibrin und Leukocyten. Über alle Schichten der Haut zerstreut, bis in die Subcutis hinein, sieht man zahlreiche teils quer, teils längs getroffene röhrenförmige Kanäle, die sich als mit Streptokokken vollgepfropft erweisen. Man beobachtet einmal streptokokkenhaltige größere Arterienäste, sowie durch Streptokokken verlegte, zu diesen gehörende Vasa vasorum und ferner größere Venenstämmchen, die teils mit wandständigen Leukocytenthromben, teils durch rote Blutzellen prall gefüllt sind. Hier und da ist es zu einer schweren Schädigung der Venenwand derart gekommen, daß zwischen die Wandschichten ein aus Blut, Fibrin und spärlichen Leukocyten bestehendes Exsudat gesetzt und dadurch das Lumen der betreffenden Vene auf einen relativ schmalen Spalt verengt ist. Ob nicht manche der perivascular gelegenen kokkenhaltigen Kanäle als Lymphgefäße anzusehen sind, war nicht mit Sicherheit zu entscheiden. Glykogen war nicht nachzuweisen, dagegen zeigten sich speziell in einzelnen streptokokkenhaltigen Arterienästen ganz enorm geschwollene Endothelien, bald noch der Wand anliegend, bald frei im Lumen. Es findet sich dabei eine nur unwesentliche Schädigung des Hautgewebes, wenigstens, soweit es sich um exsudative Vorgänge handelt. Und trotzdem ist die Wirkung der Krankheitserreger eine recht gewaltige gewesen wie die schon makroskopisch erkennbare Blasenbildung an der harten Haut der Fußsohle beweist. Und diese ist aufgetreten, obwohl die den eigentlichen Capillarkörper und die obersten Schichten der Pars reticularis versorgenden Gefäße frei von Streptokokken geblieben sind. Hier war also die Fernwirkung der Bakterien eine sehr große. Die Reaktion der Gefäße auf die Streptokokkenanhäufungen war nicht sehr stark, nur die an solchen Stellen entstandenen wandständigen Thromben weisen auf eine Schädigung der Wand hin. Es war auch an Venen, und zwar ohne daß diese Streptokokken zu beherbergen schienen, wenigstens stellenweise zu einer ernsteren Wanderkrankung gekommen, die sich als fibrinöse Entzündung mit Beeinträchtigung des Lumens an der betreffenden Strecke dokumentierte.



Fall 8. (Fraenkel [l. c.] 1913.) Im Anschluß an Masern entwickelten sich bei einem 3/4 jährigen Knaben an beiden Fußsohlen, in geringerem Grade auch an Ober- und Unterschenkeln, ausgedehnte bläulich gefärbte Partien, an denen die Haut z. T. in großen Blasen abgehoben war. Der Tod erfolgte 5 Tage später. Der Befund hatte den Verdacht erweckt, daß es sich um eine eigenartige, ätiologisch allerdings unklare Gangrän des linken Beines gehandelt habe.

Bakteriologischer Befund: Aus dem Inhalt einer Blase am Finger und aus dem Blute der Leiche wurden Erysipel-Streptokokken in Reinkultur gezüchtet.

Sektion: An der Beugeseite des Zeigefingers der rechten Hand befindet sich eine hämorrhagische Blase. An beiden Beinen, am Ober- wie Unterschenkel sieht man bis zehnpfennigstückgroße blaue Stellen, über denen die Haut nach Art von Brandblasen gelöst ist. In größerer Ausdehnung finden sich solche auch an den Zehen des rechten Fußes, sowie an der Fußsohle, von der die Haut im ganzen vorderen Drittel blasig abgehoben ist. Der rötlich gefärbte Blaseninhalt ist dünnflüssig. Am linken Fuß fehlt die Oberhaut bis zu Knöchelhöhe. Das bloßliegende Corium ist tiefrot und glänzend, beim Einschneiden zeigt das Unterhautgewebe ein diffus rotes mißfarbenes Kolorit und weiche zerfließliche Konsistenz.

Histologischer Befund: Die Oberhaut ist etwa von der Mitte der Körnerschicht an blasig abgehoben. Der noch haftende Rest zeigt undeutliche Kernfärbung und ist bedeckt von einem körnigen Detritus, dem stellenweise noch Komplexe zusammenhängender, lang ausgezogener Epithelzellen, aber keine Mikroorganismen beigemengt sind. Im Bereich der Blasenbildung ist der Papillarkörper geschwollen, und man nimmt, sowohl in der Pars papillaris wie reticularis ein sich an Methylenblauschnitten sehr scharf durch seine dunkle Färbung abhebendes zierliches Netzwerk feinster Kanälchen wahr, die dieses Kolorit dichten Streptokokkenanhäufungen verdanken. Sie umspinnen auch die Körper der Knäueldrüsen, zeigen an anderen Stellen an Wunderknäuel erinnernde Bildungen und finden sich bis ins Unterhautgewebe hinein, hier aber weniger ausgedehnt. Eingesprengt in die Maschen dieser Netze liegen große Mastzellen in nicht unbeträchtlicher Zahl. An den Wandschichten eines größeren Arterienastes der Subcutis lassen sich mit Streptokokken angefüllte, röhrenförmige Hohlräume, sowohl in der Adventitia als auch zwischen Media und Elastica interna wahrnehmen. Die Bakterien liegen hier in solcher Menge, daß über die Struktur der Innenwand dieser Hohlräume nichts Bestimmtes auszusagen ist. An solchen Stellen, an denen die Bakterien aber nur wandständig gruppiert sind, finden sich in dem noch freien Lumen Blutzellen, so daß die Deutung dieser Kanäle als Vasa vasorum berechtigt erscheint. Im Lumen einer Arterie in der Subcutis zahlreiche Streptokokken, so daß an der intravascularen Lagerung der Kokken nicht gezweifelt werden kann. Diese durchsetzen z. T. das Intimagewebe und sind zwischen Intima und Elastica interna eingedrungen. Es handelt sich um eine Überschwemmung der Blutbahn mit Streptokokken unter Bevorzugung des Capillargebiets. Aber auch in größeren Gefäßästen der Hautarterien sind sie vorhanden. Sie finden sich, wenn auch nicht in großer Menge, sowohl im Lumen als auch, hier total obturierend, in den zugehörigen Vasa vasorum. Auf diese enorme Verlegung der capillaren Gefäßbahnen ist das an den befallenen Hautbezirken konstatierte hochgradige Ödem sowohl als auch die blasenartige Abhebung der Oberhaut zu beziehen. Zu einer zelligen Exsudation ist es wie im vorigen Falle an keiner Stelle der erkrankten Hautpartie gekommen.

Fall 9. (Eigene Beobachtung. Hautklinik Heidelberg.)

Ein kräftiger Mann von 35 Jahren erkrankte am 10. V. 1918 an Angina. Im Anschluß daran Anschwellen der Glieder und Blasenbildung auf der Haut bei hohem Fieber. Damals fand sich an den Händen, Schultern, Nacken, Hals und



Gesicht eine große Anzahl bis zu einmarkstückgroßer Blasen, die z. T. mit wässerigem, zumal hämorrhagisch-eitrigem Inhalt gefüllt waren. Der Kranke erholte sich wieder, fühlte sich aber in der Folgezeit nie so recht gesund. — Am 19. I. 1919 morgens trat unter Schüttelfrost und starkem Benommensein Fieber auf bis 39,2°. Am 20. Januar morgens hatte sich ein ausgedehntes Exanthem über den ganzen Körper ausgebildet, das besonders den Rumpf und die oberen Extremitäten, und zwar den Rücken und die Streckseite der Oberarme befallen hatte. Es besteht aus stecknadelkopfgroßen Knötchen von gelbroter Farbe, daneben größeren Efflorescenzen in Kreisform mit wallartig verdicktem, hyperämischem, wegdrückbarem Rande und schwachgelblichem Zentrum. Die Herde konfluieren z. T. zu großen Plaques. Das Exanthem zeigt sich auch in Hohlhand und Fußsohle, hier mit mehr bläulichrotem Farbenton. Es werden drei verschiedene Efflorescenztypen (kleine Knötchen, größere Herde von Rumpf und Arm) excidiert. Abends betrug die Temperatur 38,2°. Über dem Herzen wurde ein leises blasendes Geräusch an der Mitralis festgestellt, im übrigen boten die inneren Organe nichts Krankhaftes. Am 21. Januar war das Exanthem etwas abgeblaßt. Der hyperämische Rand aber immer noch wegdrückbar. Am Nachmittag ist ein neuer Schub auf beiden Gesäßbacken aufgetreten. Die Efflorescenzen zeigen hier eine deutliche urticarielle Schwellung. Daneben haben sich am Rücken auf den von gestern her noch bestehenden Plaques neue stärker gerötete urticarielle Herde im Halbkreis und Kreisform ausgebildet. Vereinzelt ist es im Zentrum dieser Herde zum Auftreten kleiner Bläschen mit serösem Inhalt gekommen. Ein solches Bläschen wird zur Untersuchung excidiert. Der Stuhlgang war die letzten Tage verstopft, das Allgemeinbefinden erheblich beeinträchtigt im Sinne von Bewußtseinstrübung und großer körperlicher Hinfälligkeit. 22. I. kein neues Auftreten des Exanthems, das alte blaßt ab; nachmittags 4 Uhr plötzlich 40° Fieber mit starkem Kopfweh. Am nächsten Morgen haben sich, auf das ganze Vorderhaupt verteilt, mehrere erbsen- bis hühnereigroße Blasen gebildet, deren Inhalt zunächst rein serös ist. Am Nachmittage ist es durch Konfluieren der Blasen auf dem rechten Stirnbein zu einer völligen Abhebung der Oberhaut gekommen. Die Umgebung der Blasen ist entzündlich gerötet und ödematös geschwollen. Das Ganze machte zunächst den Eindruck eines Erysipels, doch spricht dagegen die Tatsache, daß sich an der unteren Seite des linken Vorderarms ebenfalls eine taubeneigroße, halbkugelig straff vorgewölbte Blase mit serösem Inhalt und entzündlichem Hof im Laufe der Nacht entwickelt hat. Ihr Inhalt ward sofort steril entnommen und bakteriologisch untersucht. Desgleichen Armvenenblut. Im Urin wurde reichlich Albumen und Blut festgestellt, vereinzelte granulierte Zylinder. Temperatur abends 40,2°, Benommensein, Kopfschmerz. Am 24. I. besteht nahezu völlige Anurie; am rechten Ellenbogen ist eine neue Blase aufgetreten; am 25. I. ist die Temperatur unverändert hoch, das Gesicht ödematös, noch keine Urinsekretion. Am 26. I. treten Blasen auf der Nase, Wange und Oberlippe auf, sowie an der Streckseite des rechten Unterarms. Gleichzeitig auf den beiden Handrücken ein circinäres, z. T. lenticuläres Erythem. Am 27. I. beginnt die Urinsekretion wieder, das Erythem des Handrückens ist verschwunden, dagegen eine neue Blase auf dem äußeren Rande des linken Pectoralis, desgleichen am Kinn und Hinterkopf aufgetreten. Am 30. I. ist die Temperatur 38,5°, die Blasenbasis z. T. mit einem nekrotischen Schorf bedeckt, z. T. mit einem mißfarbenen, schmierigen Belag. Am 1. II. ist die Temperatur lytisch abgefallen, der Blasenboden hat sich gereinigt. Der Kranke macht dann eine ungestörte Rekonvaleszenz durch. Am 21. II. ließ sich an den Stellen, wo die Blasen gesessen hatten, noch immer eine grobfleckige Rötung beobachten.

Bakteriologischer Befund: Aus dem Armvenenblut ergab sich kein Befund. Dagegen gelang es sowohl aus den am 21. I. aufgetretenen Bläschen,



sowie aus den am 23., 24. und 27. aufgetretenen Blasen Streptokokken zu züchten, und zwar hämolytische Streptokokken.

Histologischer Befund: Ein erythematöser Herd zeigte mikroskopisch eine im ganzen abgeflachte Epidermis und zwar dort, wo der Papillarkörper geschwollen war. Das Stratum spinosum war dann vielfach nur auf wenige Zelllagen beschränkt, die Epithelleisten verstrichen oder sehr schmal (durch das Ödem des Papillarkörpers). In den oberflächlichen Schichten der Epidermis waren keine Leukocyten zu finden. Kernteillungsvorgänge waren nicht vorhanden. Dagegen fanden sich vereinzelte Leukocyten im Stratum germinativum, entsprechend den zellreichen Exsudationsprozessen im Papillarkörper. An einer Stelle kann man einen kleinen Leukocytenherd an der Epithel-Papillarkörpergrenze feststellen. Bei Durchsicht einer Reihe von Serienschnitten liegt dieser Herd scheinbar in der Epidermis nach allen Seiten vom Rete umgeben. Zum Papillarkörper hin führt hier scheinbar eine Capillare. Bei Durchforschung weiterer Schnitte zeigt sich jedoch, daß sich das kleine Absceßchen — denn um ein solches handelt es sich — am Ende der Capillare entwickelt und ausgebreitet hat. Die Epidermis ist über diesem Absceßchen blasenförmig abgehoben, von einzelnen Leukocyten durchsetzt, sonst aber unverändert. Darunter finden sich im ödematös sehr stark gequollenen Papillarkörper ausgedehntere exsudativ-leukocytäre Veränderungen. Rechts und links von dem kleinen Leukocytenherd liegen zwei noch kleinere derartige Herde. Darunter sieht man in der Cutis, gleichsam als Spitze eines Dreiecks, dessen Basis gegen die Epidermis hinweist, ein Gefäß mit ausgedehnter perivasculärer Infiltration. Der Papillarkörper ist ödematös geschwollen und diffus mit Leukocyten durchsetzt, die in der Umgebung der Capillaren mit mononucleären Rundzellen — denen gegenüber sie hier in der Minderzahl sind — zusammen Infiltrate bilden. Auch dort, wo größere Infiltrate aufgetreten sind, ist die Schwellung der Endothelien nur gering. Zur tieferen Cutis hin nimmt der Leukocytengehalt ab, dafür sind aber die Gefäße hier sehr stark erweitert, ihre Endothelien gequollen. Die perivasculare Zellinfiltration ist nur schwach ausgeprägt. Die Subcutis ist völlig frei von Veränderungen, auch die Gefäße ihrer Umgebung sind normal. Die Talgdrüsen und ihre Umgebung sind nicht verändert, ebenso die Umgebung der Schweißdrüsen. Die Drüsenlumina sind frei.

Die Untersuchung einer subepidermoidalen Blase zeigt eine stark abgeflachte Epidermis als Blasendecke, die Blase selbst ist mit einem von Leukocyten durchsetzten Fibrin ausgefüllt, während die Epidermisdecke völlig frei von zelligen Elementen ist. Diese sitzen hauptsächlich am Boden der Blase, durchsetzen das umgebende Cutisgewebe. Bakteriologisch finden sich in den einzelnen Absceßchen Kokken in relativ geringer Zahl, die hier und da Ansatz zur Kettenbildung zeigen und sich bis in die Capillaren hinein verfolgen lassen, während die darüber gelegenen Bezirke völlig frei von Kokkeninvasionen sind.

Fall 10. (Eigene Beobachtung. Med. Klinik Heidelberg.)

Eine 44jährige Frau erkrankte am 23. Februar mit Fieber, Kopf- und Halsschmerzen. Am 26. II. hatte sie ein Gefühl des Brennens auf der Bauchhaut, sie bemerkte hier eine Rötung und auf den Armen einen fleckigen Ausschlag. An den beiden folgenden Tagen breitete sich der Ausschlag weiter aus, das Allgemeinbefinden verschlechterte sich, es entleerte sich nur spärlich Urin, der stark eiweißhaltig war. Bei der Aufnahme hatte der Ausschlag eine scharlachfarbene Rötung angenommen. Er bedeckte das Gesicht und die Kopfhaut vollständig, die Partien um den Mund blieben nicht frei. Er erstreckte sich weiterhin auf den Rücken, weniger auf die Brust; an der Handinnenfläche und den Handgelenken, sowie auf der Streckseite der Oberarme ist er wiederum sehr deutlich. Auf der Brust finden sich zahlreiche disseminierte Purpuraefflorescenzen von Stecknadelkopf-

größe und darüber. Sie sind hochrot, meist etwas über die Hautoberfläche erhaben. Von der Gegend des Nabels ab konfluieren sie zu einem tiefblauroten Purpuraausschlag, welcher sich um das Genitale bis auf die Innenseite der Oberschenkel im Zusammenhang erstreckt und das ganze Schenkeldreieck ausfüllt. Weiter abwärts stehen die Purpuraefflorescenzen wieder mehr disseminiert, distalwärts an Intensität abnehmend. Auffällig ist, daß an den Beinen, im Gegensatz zu Kopf, Rumpf und oberen Extremitäten die Erythemkomponente vollständig fehlt. An beiden Vorderarmen hat das Exanthem den Charakter eines morbilliformen papulösen Ausschlags, verschwindet aber auf Druck vollständig. Auch die Purpuraefflorescenzen sind zum größten Teil über die Haut erhaben. Das Exanthem im Gaumen macht am meisten den Eindruck eines hämorrhagischen Scharlachs. Die Conjunctivae bulbi zeigen beiderseits ausgedehnte Ekchymosen. Die Tonsillen sind beiderseits stark zerklüftet und gerötet, aber ohne Belag. Die Mundschleimhaut ist z. T., ebenso wie die Wangenschleimhaut, im besonderen am harten Gaumen, mit einem weißlichen Belag bedeckt. Die Unterkieferdrüsen sind fühlbar, aber wenig druckempfindlich. Die Herztöne sind rein. Milz eben fühlbar. Urin: Albumen +, Urobilin +, Urobilinogen +, Kaliprobe +. Im Sediment zahlreiche rote Blutkörperchen, granulierte und Erythrocytenzylinder. Am nächsten Tage hat sich das Erythem am Körper weiter ausgebreitet, so daß man jetzt fast ein typisches Bild eines schweren Scharlacherythems mit hämorrhagischer Komponente vor sich zu haben glaubt, besonders am Kopf. An den Armen ist das Exanthem noch mehr konfluiert. An den Beinen treten zahlreiche Purpuraefflorescenzen auf. Auf der Schleimhaut des Mundes haben sich am Gaumen, an der Schleimhaut der Wangen und der Rachenwand mehrere Blutblasen gebildet; es besteht eine starke Stomatitis mit intensivem Foetor ex ore. Aus der Harnröhre und Vagina entleert sich blutige Flüssigkeit. Nachmittags sind die Blutungen zahlreicher geworden; neben den Purpuraflecken treten jetzt große zusammenhängende Blutextravasate auf der Haut des Gesichts (linke Schläfenseite) und an Brust, Rücken und Armen auf. In der Schenkelbeuge ist die Haut zusammenhängend dunkelblaurot verfärbt und verdickt. Am folgenden Tage verfällt die Kranke zusehends. Das Gesicht ist durch zahlreiche oberflächliche Blutungen und durch große zusammenhängende, blaurot durchschimmernde subcutane Blutungen entstellt. In der Mundschleimhaut zahlreiche Blutungen, Tonsillen und Rachen mißfarben, fast wie gangränös aussehend. Auf der Haut haben sich diese Blutungen ebenfalls ausgedehnt. Aus der Fingerbeere entleert sich beim Einstechen fast klare seröse Flüssigkeit; am Ohrläppchen gelingt es, Blut zu bekommen, und nachdem es einmal zu bluten angefangen hat, gelingt es schwer, die Blutung zu stillen. Der Tod erfolgte nachmittags $^1/_2$3 Uhr. Die Blutuntersuchung hatte folgendes Ergebnis: 28. II. 5100 Leukocyt. (80% polymorph., 17% Lymph., 2,5% Mononucl., 0,5% Eos.). 2. III. 5200 Leukocyt. (4% polymorph., 88% Lymph., 7,5% Mononucl., 0,5% Eosinoph.).

Sektion[1]): Die Haut ist von braunrötlicher Farbe. An den unteren Extremitäten ist sie dicht besät mit blauroten bis schwarzroten stecknadelkopf- bis linsengroßen Flecken und wenig erhabenen Papeln. Die letzteren zeigen z. T. — besonders an der Innenseite der Oberschenkel — im Zentrum ein Bläschen mit trübem Inhalt. Die Papeln zeigen nirgends im Zentrum eine Eindellung. Der Ausschlag nimmt am Rumpf und an den Füßen an Dichte ab und zeigt dort einen rein fleckigen Charakter. An den Armen nimmt er wieder an Dichte zu, doch finden sich auch hier nur blaurote Flecke, keine Papeln. Die Flecken sind kleiner als die an

[1]) Für die Überlassung des Falles und der klinischen Daten bin ich Herrn Geheimrat Krehl, für das Sektionsprotokoll Herrn Geheimrat Ernst zu großem Dank verpflichtet.



den unteren Extremitäten. Auf der Brust finden sich einige fast zehnpfennigstückgroße blauschwarz verfärbte Stellen. Die Nates zeigen eine kirschrote Verfärbung; sie sind mäßig besät mit den oben beschriebenen Flecken und Papeln, die den Rücken fast völlig frei lassen, dagegen wie an der Vorder- so an der Rückseite der Ober- und Unterschenkel stark an Dichte zunehmen. Die Haut des Gesichts ist ödematös geschwollen. Am Kinn findet sich ein etwa zweimarkstückgroßer Oberhautdefekt mit braunschwarzem, trockenem, verschorftem Grund. Ein gleichartiger Oberhautdefekt verläuft längs des Nasenwinkels. Auf den Wangen, an der Stirn und auf der Kopfhaut finden sich multiple stecknadelkopf- bis linsengroße, braunschwarze, verschorfte Hautdefekte. Die Lippen sind gänzlich bedeckt mit braunschwarzen trockenen Borken. Die anatomische Diagnose lautete: Ausgebreitetes hämorrhagisches, teils papulöses, teils vesico-pustulöses Exanthem, besonders der unteren Extremitäten, geringer am Rumpf und den oberen Extremitäten; am vorgeschrittensten, mit Geschwürs- und Ödembildung im Gesicht. Multiple petechiale und größere Blutungen im Oesophagus, Dünn- und Dickdarm, der Nierenbeckenschleimhaut. Haematometra cervicis. Verschorfung in der Pharynx- und Magenschleimhaut; keine deutliche Milzschwellung, keine Angina. Verfettung und Trübung der Leber. Bronchitis mit Hypostase in beiden Lungen. Dilatatio cordis (Variola).

Histologischer Befund: Die Epidermis zeigte das für die beginnende Vesiculation charakteristische Bild. Die Retezapfen sind verbreitert, vergrößert und z. T. zu mächtigen Zapfen entwickelt. Die Retezellen sind selbst aufgequollen, am stärktsten direkt oberhalb der Papillen, während in den höheren Epidermislagen diese Aufquellung noch nicht zu sehen ist. An einzelnen Stellen ist es zur Bildung kleinster wabenartig aufgebauter Bläschen gekommen, die durch ein zierliches Gerüstwerk in verschiedene Kammern geteilt sind.

Der Papillarkörper ist an den der Epidermisveränderung entsprechenden Stellen in seiner Ausdehnung erheblich eingeengt. Die einzelnen Papillen liegen als kleine, meist kurze, stets aber schmale Septen zwischen den gequollenen Retezapfen. Ihre Capillaren sind außerordentlich stark erweitert und vielfach mit Kokkenhaufen angefüllt; diese lassen z. T. zierliche Kettenform erkennen. Sie liegen nicht wie Emboli in den Gefäßen, diese völlig verschließend, sondern sind zu lockeren Haufen im Serum bzw. der Blutsäule angesammelt, oftmals das Lumen völlig durchsetzend, oftmals nur in wenigen Exemplaren regellos verteilt. In einer Papille ist es zur umschriebenen Wandnekrose einer Capillare gekommen. Von dieser Nekrose aus sind die Kokken in das Gewebe eingedrungen und haben sich mit den ausgetretenen roten Blutkörperchen zusammen zu einem großen Herde entwickelt, der fast die ganze Papille einnimmt. Der Ausgang der Kokken von dieser Gefäßwandnekrose aus läßt sich auf Serienschnitten direkt verfolgen. Entscheidend für die hämatogene Entstehung dieser Kokkenherde muß der Umstand angesehen werden, daß in der unmittelbar über ihnen liegenden Epidermis — obwohl hier umschriebene, kleinste, blasige Degeneration der Retezellen vorliegt — auch nicht ein Kokkenpaar zu sehen ist. In einem gewissen Gegensatz zu diesen Veränderungen steht die im übrigen recht geringe Reaktion der Gefäßendothelien. Namentlich in den Capillaren ist die Endothelschwellung sehr gering, oft überhaupt nicht nennenswert ausgesprochen; hier fehlt auch häufig jede perivasculäre Gefäßinfiltration.

Die Gefäße der eigentlichen Cutis zeigen jedoch stärkere Veränderungen. Hier finden sich vielfach ausgesprochen gequollene Gefäßendothelien, obwohl die Kokken nach Anzahl ihres Auftretens in den einzelnen Gefäßlumina erheblich geringer sind. Auch die perivasculäre Infiltration ist stärker entwickelt. In diesen Infiltraten herrschen polynucleäre Leukocyten bei weitem vor. Im all-



gemeinen hat man aber den Eindruck, daß gegenüber der perivasculären Infiltration die Erweiterung der Gefäße entschieden im Vordergrunde steht. Diese Gefäßerweiterung reicht sogar bis über das Gebiet der Schweißdrüsenanlage hinaus in die Subcutis, wo dieser Gegensatz besonders augenfällig ist.

Das ganze histologische Bild, einschließlich der Bläschenbildung in der Epidermis ließe sich an und für sich in Analogie zu dem von Unna beobachteten, eingangs beschriebenen Falle restlos als eine reine Streptokokkenwirkung erklären. Auch klinisch war die Diagnose Variola ohne weiteres nicht zu stellen gewesen. Für diese Diagnose spricht jedoch neben der sicherlich vorhandenen erhöhten Infektionsmöglichkeit — im Heimatsort der Kranken waren wiederholt Pockenfälle aufgetreten, mit denen sie als Krankenpflegerin in enge Berührung gekommen war — die Tatsache, daß sich eines der bei der Sektion beschäftigten Institutsmitglieder, mit Variola angesteckt hat.

Über die Beziehungen zwischen Purpura variolosa und Streptokokkensepsis wird von anderer Stelle berichtet werden. Mir kann es im vorliegenden Falle nur darauf ankommen, den Fall in bezug auf die Streptokokkenbefunde im Sinne hämatogener metastatischer Dermatosen zu verwerten.

Zum Schluß des kasuistischen Teiles wäre hier noch ein Fall zu erwähnen, der zwar den gestellten Forderungen nicht ganz genügt, aber ein besonderes Interesse dadurch verdient, daß die Entwicklung der Efflorescenzen über eine Reihe von Tagen hin verfolgt werden konnte und so Gelegenheit gab, die Umwandlung bis zur schließlichen Nekrosenbildung und Abstoßung der zugrunde gegangenen Gewebselemente zu verfolgen. Es handelte sich [Werther[92]) 1906] um eine 44jährige Frau, die mit einem erysipelähnlichen entzündlichen Infiltrat am rechten Unterschenkel erkrankte. Einige Wochen darauf entwickelte sich eine Schwellung, Rötung und Schmerzhaftigkeit der linken Wange und der Augenlider und ein Hautausschlag an den Extremitäten. In den letzten Tagen trat unter Schüttelfrost, Fieber, einem systolischen Geräusch über allen Ostien ein Erythem auf, das aus fingernagelgroßen und kleineren Flecken mit Blutaustritten bestand. Der größte Teil der rechten Gesichts- und Schädelhälfte und ein kleinerer Teil der linken zeigte außerdem noch auffallende Veränderungen. Die rechte Wange ward von einer scharf umschriebenen kreisförmigen, am Rande wallartig ansteigenden dunkelblauroten Anschwellung eingenommen. An dem gegen den Unterkieferrand gelegenen Teile ist auf dieser Hauterhebung eine bullöse Abhebung der Epidermis erkennbar, durch die ein seröser Inhalt durchschimmert. Im übrigen aber ist die ganze Erhebung durch ein hämorrhagisches Exsudat gebildet, das an einigen Stellen, wo die Epidermis geplatzt ist, eine sulzige Konsistenz zeigt. Die das Jochbein bedeckende erhabene Partie ist an der Oberfläche zu einem lederartigen, trockenen, schwarzen Schorfe umgewandelt. Am unteren Rande der ganzen Schwellung ist ein entzündlicher Hof erkennbar, dem ein tief ins Corium hineinziehendes Infiltrat entspricht. In der rechten Schläfengegend liegt das Corium zutage, von einem dünnen, serös eitrigen, übelriechenden Sekret bedeckt. Die ganze rechte Schläfen- und der größte Teil der rechten Parietalgegend zeigen Verlust der Epidermis und der Haare, so daß die Patientin ein teilweise skalpiertes Aussehen hat. Erst nach vorn auf der Stirn findet sich wieder das ursprüngliche, dem der rechten Wangengegend völlig gleichende, subepidermoidale, serös hämorrhagische Exsudat. Ähnliche Veränderungen fanden sich an der linken Schläfengegend und am rechten Unterschenkel. 5 Tage später waren die erhabenen blauroten Partien im Gesicht eingetrocknet, und am Rande der Schorfe zeigte sich die beginnende Demarkation, die zwei Tage später zur Abstoßung der Schorfe führte. Wieder zwei Tage später traten unter erneutem Temperaturanstieg und Schüttelfrost im Gesicht und an den Extremitäten neue Efflorescenzen in Gestalt



von roten, leicht erhabenen, zackigen Flecken und Petechien auf. Vier Tage danach entwickelte sich ein Lidödem am linken Auge, am rechten Unterschenkel hinten eine talergroße blutige Suffusion. Am nächsten Tage erfolgte der Tod.

Sektion: Anämie. Dermatitis. Nephritis parenchymatosa haemorrhagica. Stauungs- und Fettleber, Lungenödem, fettige Degeneration des Herzmuskels, frische eitrige Meningitis, chronische Arthritis beider Kniegelenke.

Histologischer Befund: In Schnitten durch das zuletzt aufgetretene Erythem fand sich eine Entzündung in der Cutis, besonders um die mächtig erweiterten, z. T. mit roten Blutkörperchen ausgestopften, mittleren und kleinsten Gefäße und entlang denselben. Außerdem fanden sich Blutaustritte in der Cutis. Eine größere Arterie der Subcutis enthielt in ihrem Lumen ein Fibringerinnsel mit zahlreichen weißen und roten Blutkörperchen und vielen zierlichen Streptokokkenketten. In den Capillaren der benachbarten Schweißdrüsen und denen der obersten Cutisschicht fanden sich ebenfalls Streptokokken. Diese Kokkenketten müssen als Entzündungserreger angesprochen werden. Die Intensität der Entzündung war zu verschiedenen Zeiten und an den verschiedenen Stellen der Haut eine verschiedene: Es fand sich eine ganze Efflorescenzenreihe vom einfachen oberflächlichen Erythemfleck bis zu tiefer Schorfbildung von Linsen- bis zu doppelter Handtellergröße. Klinisch handelte es sich um eine Streptokokkeninfektion mit Metastasen in der Haut.

Klinische Zusammenfassung.

In einer klinischen Übersicht darf man m. E. auch die Fälle berücksichtigen, die zwar bezüglich der Ausführlichkeit ihrer Untersuchungsbefunde das eine oder das andere zu wünschen übriglassen, jedoch bezüglich des bakteriologischen, makro- und mikroskopischen Ergebnisses nach jeder Hinsicht den Bedingungen genügen, die — weiter unten genauer ausgeführt — an den vorliegenden Krankheitsprozeß zu stellen sind. Damit kann ich meine Untersuchung auf 15 Fälle stützen. Eine Übersicht über

Alter und Geschlecht der Kranken

ergibt nun bezüglich der einzelnen Geschlechter folgende interessanten Tatsachen. Sieht man von den im kindlichen Alter erkrankten und gestorbenen Fällen, sowie einem Falle Werthers und Fraenkels, über die mir nähere Angaben nicht zur Verfügung stehen, ab, so verteilen sich die übrigen nach folgender Aufstellung:

Erkrankt:	♂	♀	Σ	♂	♀	Σ Gestorben
10—20		1	1		1	1
21—30	1	3	4	1	3	4
31—40	1	1	2		1	1
41—50		2	2		2	2
	2	7	9	1	7	8

Aus dieser Zusammenstellung geht hervor, daß das weibliche Element in einem außerordentlich überwiegenden Maße an Morbidität und Mortalität beteiligt ist: auf 2 männliche 7 weibliche Erkrankte und

auf einen männlichen 7 weibliche Todesfälle. Dieses Verhältnis ist auch bei dieser nur kleinen Zahl von Fällen so auffallend, daß man annehmen müßte, es ließe sich hierfür eine Erklärung finden. Zahlenmäßige Feststellungen über diese Beziehungen der beiden Geschlechter zur Streptokokkensepsis im allgemeinen sind mir nicht bekanntgeworden. Man könnte daran denken, daß vielleicht die hohe Morbiditätsmöglichkeit, die das Wochenbett für die Frau bedingt, hier eine Rolle spielt. So weit mir bekannt, ist ja die Beteiligung der Streptokokken bei der Puerperalsepsis erheblich größer als die der Staphylokokken. In der obigen Zusammenstellung findet sich jedoch Endometritis nach Abort bzw. Wochenbett nur in zwei Fällen, von denen der eine nicht mal als unbedingt bewiesen angesehen werden kann. Ein Zusammenhang mit dem Puerperium dürfte daher kaum in Betracht kommen. Andere Erklärungsversuche (innere Sekretion) können als bloße Vermutungen auch keinen Ausweg weisen. Ich muß mich daher bis auf weiteres darauf beschränken, die Tatsache als solche festzulegen, ohne im übrigen weitergehende Folgerungen aus ihr zu ziehen. Immerhin dürfte der kurze Hinweis interessieren, daß auch andere polymorphe Dermatosen (Erythema exsudativum multiforme, Erythema nodosum, Purpura) die Frau viel häufiger befallen als das männliche Geschlecht. Sämtliche 15 Fälle endigten mit Ausnahme eines von mir beobachteten (9) mit dem Tode. Auf diese deletäre Wirkung der Streptokokken im Vergleich zu den Staphylokokken wird später noch zurückzukommen sein.

Kurze klinische Übersicht (Krankheitsbeginn).

Im Gegensatz zu dem klinisch reichhaltigen Krankheitsbilde, das wir bei den Staphylomykosen feststellen konnten, weisen die streptogenen metastatischen Dermatosen eine gewisse Eintönigkeit auf. An einleitenden Symptomen werden aufgeführt: Allgemeinerkrankung mit hohem Fieber (Finger), Hautausschlag mit Fieber im Anschluß an Masern (Unna, Fraenkel), Schüttelfrost mit Fieber und Durchfall 2 Monate nach Auftreten eines Ulcus molle mit Bubonenbildung (Finger), fieberhafte Allgemeinerkrankung im Anschluß an Abort (Pezzoli) bzw. Partus (Fraenkel), „Erkältung“ mit Muskel- und Gelenkschmerzen und hohem Fieber (Pezzoli), Angina mit nachfolgender Gliederschwellung (Gans), Variola (Gans), kurz zusammengefaßt, meist plötzlich und ohne Vorboten einsetzende schwerste Allgemeinerkrankung, manchmal im Anschluß an puerperale Vorgänge, an andere akute Infektionskrankheiten (Masern) oder nahezu gleichzeitig mit diesen (Variola).

Die bei den Staphylomykosen im Vordergrunde der einleitenden Erkrankung stehenden, von der äußeren Haut ausgehenden Verän-



derungen treten demgegenüber an Bedeutung fast völlig zurück; es sei denn, man wolle den ätiologisch im ganzen etwas unklaren Fall Werthers[93]) hier anführen, wo es im Anschluß an ein „erysipelähnliches“ entzündliches Infiltrat am rechten Unterschenkel zur Allgemeininfektion kam. Bei den Streptomykosen läßt sich im übrigen ebensowenig wie bei den Staphylomykosen eine Vorliebe einer besonderen Erkrankungsform zur Metastasenbildung in der Haut von vornherein feststellen. Dieses negative Ergebnis könnte man vielleicht durch die geringe Zahl der beobachteten Fälle zu erklären versuchen, aber man darf nicht vergessen, daß im allgemeinen die Streptokokken wenig Neigung zu echter Metastasenbildung zeigen, sie benutzen im Gegensatz zu den Staphylokokken die Blutflüssigkeit selbst als Nährboden (Jochmann), ein Umstand, der bei der Erörterung der Pathogenese noch eingehender zu berücksichtigen sein wird.

Das Auftreten des Exanthems.

Entsprechend dem durchgängig außerordentlich schnellen Verlauf einer Streptokokkensepsis kommt es gewöhnlich schon bald nach Beginn der Erkrankung zu den ersten Erscheinungen an der äußeren Decke. Es muß sich dabei jedoch durchaus nicht sofort und regelmäßig um direkte Einwirkung der Streptokokken an Ort und Stelle im Gewebe handeln, sondern die vorliegenden Beobachtungen weisen vielmehr darauf hin, daß anfangs ebenso häufig die Streptokokkentoxine als auslösende Ursache der Hautveränderungen angesprochen werden dürfen.

Zunächst sei darauf hingewiesen, daß auch hier die Mannigfaltigkeit des klinischen Bildes im Vergleich zu den staphylogenen metastatischen Dermatosen erheblich geringer ist. Als initiale Symptome treten hier zwei verschiedene Exanthemformen in den Vordergrund, die entweder jede für sich oder aber auch gemischt bei dem einzelnen Krankheitsfalle zur Beobachtung kamen. Einmal handelte es sich dabei um roseolenartige, manchmal auch urticarielle Veränderungen in Form blasser, flacher, roter Flecke, die unter Fingerdruck abblassen (Finger) oder um mehr bläuliche, kleine bis erbsengroße (Pezzoli) oder vereinzelt auch größere Herde. In einem von Fraenkel beobachteten Falle waren ausschließlich an beiden Fußsohlen, in geringerem Grade auch an Ober- und Unterschenkeln ausgedehnte bläulich gefärbte Partien aufgetreten. Ein anderes Mal äußerte sich das Initialexanthem als mehr oder minder dichtstehende, stecknadelkopfgroße bis linsengroße — manchmal acneartige (Unna) — entzündlich gerötete Knötchen nach Art des Erythema papulatum (Finger) mit geringer peripherer Rötung. Die Knötchen sind meist von runder, hier und da auch ovaler Gestalt, die Farbe wechselt vom entzündlichen Hochrot zum Gelbrot und Blaurot. Vereinzelt erreichen sie auch größere Ausdehnung (bis Dreimark-

stückgröße, eigene Beobachtung) und ließen dann deutlich ein schwachgelbliches Zentrum und einen wallartig verdickten, wegdrückbaren, entzündlich geröteten Rand erkennen. Vielfach treten diese beiden Exanthemformen neben- und miteinander auf.

Eine besondere Erörterung bezüglich des initialen Exanthemtypes verlangt der von Fraenkel bei einer durch Streptococcus viridans bedingten Sepsis beobachtete Hautausschlag, sowie das in einem meiner Fälle aufgetretene scarlatinöse Exanthem. Im Fraenkelschen Falle handelte es sich „um die Anwesenheit zahlreicher, äußerst dichtstehender, kaum mohnkorngroßer, rötlicher Efflorescenzen an den Streckseiten beider Hände, von denen viele ein kaum stecknadelspitzengroßes Zentrum erkennen ließen“. Eine zweite und soweit mir bekannt bisher letzte Beobachtung über Allgemeininfektion durch Streptococcus viridans habe ich einleitend aus einer Arbeit Werthers (l. c.) angeführt; da jedoch über Aussehen, Sitz und Charakter des Exanthems kein Anhalt vorhanden ist, läßt sich dieser Fall hier nicht verwerten. Ein besonderes Interesse verlangt dann noch der von mir beobachtete Fall 10. Einmal muß man sich darüber klar sein, daß das initiale scarlatiniforme Exanthem, welches dem Kliniker zunächst Anlaß zu seiner Diagnose „Scharlach“ gab, a priori ebensowohl als initiales Pockenexanthem gedeutet werden kann, wenn auch derartige über den ganzen Körper verbreitete scharlachartige Hautveränderungen bei der Variola nicht gerade zu den alltäglichen Beobachtungen gehören. Nur für eine einzige Form, für die Purpura variolosa sind derartige Veränderungen häufiger beschrieben. Bei der relativen Seltenheit der hierhergehörigen einschlägigen Beobachtungen konnte man immerhin daran denken, daß in derartigen Fällen vielleicht auch eine septische Komponente im Sinne einer Superinfektion mit Streptokokken vorgelegen habe, ohne diesbezüglich jedoch mehr als eine bloße Vermutung äußern zu wollen. Der stets tödliche Verlauf der Erkrankung würde ja auch in dieser Kombination noch eine weitere Erklärung finden, zumal wir ja gewohnt sind — erst neuerdings bei der letztjährigen Influenzaperiode —, in der begleitenden Streptokokkeninfektion ein prognostisch besonders bedenkliches Zeichen zu sehen. Ausschlaggebend muß aber m. E. im vorliegenden Falle der bakteriologische und besonders der histologische Befund sein. Da hier enge räumliche Beziehungen der Streptokokkenansiedelungen in den Blutgefäßen der Haut und deren nächster Umgebung zu den erythematös-hämorrhagischen Veränderungen bestanden haben, erscheint die Streptomykose ungezwungen zum mindesten als gleichwertiger Faktor beim Zustandekommen der Dermatose beteiligt.

Damit wäre die Schilderung des Initialexanthems bei der metastatisch-streptogenen Dermatose erschöpft und nur noch die Lokali-

sation zu erörtern. Zunächst sei darauf hingewiesen, daß das Exanthem vielfach diffus über den ganzen Körper verbreitet auftreten kann, daß es jedoch in einzelnen Fällen auch aus wenigen, 2—3 größeren Herden bestehen kann. Es tritt mit einer gewissen Regelmäßigkeit bei universeller Ausbreitung am Stamm und den Extremitäten auf. Eine besondere Vorliebe für die abhängigen Partien (untere Extremität) läßt sich dabei eigentlich nicht feststellen. Auch eine Bevorzugung der Extremitäten gegenüber dem Stamme, wie man das sonst für exsudative Dermatosen zu sehen gewohnt ist, tritt nicht in den Vordergrund. Wohl aber beschränkte sich das Exanthem in dem einen oder anderen Falle auf ganz umschriebene Hautbezirke; so im Fall 7 auf die linke Ferse und die rechte Gesäßbacke; im Falle 8 auf beide Fußsohlen, Ober- und Unterschenkel, ohne daß jedoch dieses gewissermaßen isolierte Auftreten einen prognostisch günstigen Rückschluß gestattet hätte, wie ich dies für die Staphylomykosen nachweisen konnte. Im Gegenteil, der einzige mit dem Leben davongekommene Kranke, in dem von mir beobachteten Fall 9 ließ ein universelles, auch auf Hohlhand und Fußsohle ausgedehntes Exanthem erkennen; bei dem gleichzeitig bestehenden hohen Fieber, dem daniederliegenden Allgemeinzustand, der Hämaturie ein sicheres Zeichen einer vorhandenen schweren Allgemeininfektion, die trotzdem einen gutartigen Verlauf nahm. Der behaarte Kopf und das Gesicht waren ebenso befallen wie in den von Finger und Werther beschriebenen Fällen 3 bzw. 11, die beide zum Exitus gekommen sind. Einen gewissen Fingerzeig bezüglich der Prognose vermag dagegen der

weitere Verlauf des Exanthems

zu geben. Dieser scheint besonders durch die hämorrhagische Umwandlung charakterisiert, die nach mehr oder weniger langem, meist allerdings sehr kurzem Bestand des Initialexanthems einzutreten pflegt. Gleichzeitig damit kommt es in manchen Fällen zu ausgedehnten Blutungen in das Haut- und Unterhautzellgewebe. Zu derartigen Veränderungen kam es in 9 von den 11 beobachteten einwandfreien Fällen. Eine prognostisch womöglich noch ernstere Bedeutung gewinnt diese Erscheinung, wenn man berücksichtigt, daß die zum Exitus gekommenen Fälle sämtlich eine hämorrhagische Umwandlung des Initialexanthems darboten, mit einer einzigen Ausnahme, dem durch Finger beobachteten Fall 1, der leider einen Hinweis über eine Weiterentwicklung des Exanthems nicht enthält.

Das Auftreten der Hämorrhagie stellt jedoch noch nicht den Endzustand der Hautveränderungen dar. Ist der Organismus so widerstandsfähig gewesen, daß er wenigstens zunächst einmal den schweren Schädigungen, durch welche die Hämorrhagien bedingt sind, noch



eine Zeitlang Widerstand leisten kann, so geht die Weiterentwicklung in der Richtung, daß sich auf dem derart veränderten Boden z. T. Blasen bildende und z. T. nekrotisierende Prozesse abspielen. Manchmal kann es zu derartigen Blasenbildungen auch bereits vor Auftreten der Hämorrhagien kommen, wie dies Unna beobachtete. Hier entwickelten sich 72 Stunden vor dem Tode auf den einzelnen Knötchen durchsichtige Bläschen von Stecknadelkopfgröße und hellgrauer Farbe. Einzelne dieser Bläschen zeigten Neigung zur Dellenbildung, und die Blutungen in die Haut traten erst später, kurz vor dem Tode auf. In einem der von Pezzoli und von Werther beschriebenen Fälle kam es im Anschluß an das Initialexanthem gleichzeitig mit den Blutungen auch zur Entwicklung größerer Blasen, deren zunächst seröser Inhalt sehr schnell hämorrhagisch wurde. Auch in dem von mir beobachteten Fall 9 traten derartige Blasenbildungen auf, die jedoch in ihrem weiteren Verlauf ein abweichendes Bild boten, worauf noch zurückzukommen ist. Die nekrobiotischen Vorgänge sind dadurch gekennzeichnet, daß die hämorrhagisch umgewandelten Hautstellen mißfarben werden und eine eigenartige sulzige Konsistenz annehmen. Vielfach ist dabei der Rand dieser Veränderungen wallartig erhaben und von dunkelblauroter Farbe (Werther). Im weiteren Verlauf entwickelt sich an diesen Stellen vielfach ein Ulcus, das einen schmutzigen Geschwürsgrund erkennen läßt, der von einem dünnen, serös eitrigen, übelriechenden Sekret bedeckt ist. Beim Einschneiden in das Gewebe erweist sich dieses dann bis tief in die Subcutis hinein zerfallen und hämorrhagisch infiltriert. Geht diese Nekrose mit weniger starker seröser Exsudation einher, so kann es zu Veränderungen kommen, wie sie Werther als „Umwandlung in einen lederartigen, trockenen, schwarzen Schorf" beschrieben hat. Derartige, an das Bild der sogenannten trockenen Gangrän erinnernde Veränderungen sind jedoch als außerordentlich selten zu bezeichnen, da sie nur bei verhältnismäßig langer Dauer des Krankheitsprozesses zur Beobachtung kommen. In den meisten Fällen dürften die Kranken während oder kurz nach der hämorrhagischen Metamorphose des Initialexanthems der Infektion erliegen.

In bemerkenswertem Gegensatz zu diesen Veränderungen stand das Verhalten des Exanthems in dem einen Falle, der in Genesung ausging. Hier war zwar auch auf die Entwicklung der stecknadelkopfgroßen Knötchen in den erythematösen Herden ausgedehnte Blasenbildung mit zunächst rein serösem, im weiteren Verlauf serös-eitrigem Inhalt gefolgt, jedoch kam es — entsprechend dem Fehlen von Hautblutungen — nicht zu hämorrhagischer Umwandlung dieser Blasen, obwohl das Auftreten von Blut im Urin auf eine schwere Schädigung hinweist. Der Organismus scheint seine Widerstandskraft gegenüber dem Erreger insoweit gewahrt zu haben, daß es zwar noch zu wieder-



holten Nachschüben des urticariellen Exanthems und zur Blasenbildung kam, ohne daß jedoch die Streptokokken ihre deletäre Wirkung voll und ganz ausüben konnten. Diese Erörterung führt hinüber zu

Ausgang der Erkrankung und Prognose.

Ich bin weit davon entfernt, von dieser einzelnen gutartig verlaufenen Beobachtung aus allgemeingültige Schlüsse ziehen zu wollen. Im allgemeinen kann man jedoch zusammenfassend so viel sagen, daß in den zum Tode führenden Fällen das initiale Exanthem stets eine hämorrhagische Umwandlung unter gleichzeitigem Auftreten von mehr oder weniger ausgedehnten Haut- und Schleimhautblutungen erfahren hat. Für das zeitliche Eintreten des Todes scheint, ähnlich bei wie den staphylogenen metastatischen Dermatosen zwischen dem ersten Auftreten des Exanthems auf der Haut und seiner hämorrhagischen Umwandlung eine gewisse Relation zu bestehen. Das Initialexanthem entwickelte sich bei 9 von den 10 zum Exitus gekommenen Fällen am 3. bis 5. Krankheitstage (bei Fall 6 ist mir eine genauere Angabe über diesen Zeitpunkt nicht bekanntgeworden), und zwar in 4 Fällen am 5., in 5 Fällen am 3. Krankheitstage. Nach Auftreten der hämorrhagischen Umwandlung bezw. Haut- und Schleimhautblutung — Angaben hierüber finden sich leider nur in 6 Fällen — erfolgte dann mit einer gewissen Regelmäßigkeit innerhalb 24 Stunden der Tod. Nur in einem von Pezzoli beobachteten Falle (4) traten bereits 48 Stunden vor dem Ende Hämorrhagien und hämorrhagische Blasen auf. Einzig in seiner Art ist, soweit mir bekannt, der von Werther mitgeteilte Fall, wo der Kranke trotz der aufgetretenen Hämorrhagien noch längere Zeit (soweit aus dem Befunde ersichtlich, war er der ersten Einschwemmung der Streptokokken in den Kreislauf Herr geworden) am Leben blieb, bis er dann einer zweiten Attacke 5 Tage nach dem erneuten Auftreten der Petechien infolge einer frischen eitrigen Meningitis erlag.

Bakteriologische Untersuchung.

In mehreren Fällen (Finger, Fraenkel) gelang bereits intra vitam der Nachweis der Streptokokken aus dem Armvenenblut, und zwar war dies einmal der Streptococcus pyogenes, zum anderen der Streptococcus haemolyticus. Der erstere wurde im ganzen 4 mal (Finger, Pezzoli), der letztere 3 mal (Fraenkel, Gans) als Erreger gefunden; in einem Falle fand Fraenkel den Streptococcus erysipelas, der auch im Unnaschen Falle der Infektion zugrunde lag. Besondere Erwähnung verdient noch der von Fraenkel einmal festgestellte Streptococcus viridans (Schottmüller), da Allgemeininjektionen durch den Streptococcus viridans an sich schon nicht häufig zur Beobachtung kommen, noch seltener aber auf ihn zu beziehende Metastasen. Unter vielen Tausenden von Sektionsfällen hat Fraenkel diesen Erreger nur ein



einziges Mal in den Metastasen gefunden. Um so bedauerlicher erscheint es, daß Werther in seinem eingangs erwähnten, ebenfalls durch den Streptococcus viridans bedingten Krankheitsfalle über Sitz, Charakter und Ausdehnung des Exanthems keine näheren Angaben gemacht hat und ebensowenig über das Ergebnis einer histologischen Untersuchung der erkrankten Hautstücke. Es erscheint daher notwendig, auch an dieser Stelle ausdrücklich darauf hinzuweisen, daß jede bakteriologische Untersuchung auf Streptokokken, insbesondere für Fälle von metastatischen Dermatosen stets Auskunft über die besondere Art des Streptokokkenstammes geben muß, da es nur auf diese Weise möglich sein wird, zwischen den einzelnen Arten bestehende Unterschiede bezüglich ihres klinischen und histologischen Verhaltens festzustellen und entsprechend zu bewerten.

Ebenso wie bei den Staphylomykosen ist auch hier mehrfach der Versuch der Kultur des Erregers aus den Hautefflorescenzen gemacht worden. Unna gelang der Nachweis in den Bläschen der Haut, Fraenkel fand den Streptococcus haemolyticus, bzw. erysipelas im Blaseninhalt. Ich selbst konnte sowohl aus dem rein serösen Blaseninhalt wie aus dem Erythemfleck den Streptococcus haemolyticus in Reinkultur gewinnen. Bei der Mehrzahl der zur Sektion gekommenen Fälle fehlt daneben natürlich der Kulturversuch aus Organen nicht. Finger wies den Streptococcus pyogenes in metastatischen Herden der Nieren und des Myokard, sowie aus dem Herzblut in Reinkultur nach, Unna aus dem Leber- und Nierenparenchym. Pezzoli gelang die Kultur aus Milz, Niere und Gehirn. Auch mit dem Leichenblut wurden wiederholt positive Züchtungsversuche angestellt (Finger, Fraenkel). Ein besonderer Zeitpunkt für die Entnahme des Materials während der Krankheitsdauer dürfte nicht anzugeben sein, da die Streptokokken im Gegensatz zu den Staphylokokken die Blutflüssigkeit als Nährsubstrat benutzen und daher auch während des ganzen Prozesses darin vorzufinden sein werden. In direktem Zusammenhang mit dieser Tatsache dürfte auch die Erfahrung stehen, daß sich in den meisten Fällen stets sehr zahlreiche Kolonien auf den Agarplatten entwickelt haben.

Pathologische Anatomie.

Im Vergleich zu den Hautbefunden zeigen die Veränderungen an den inneren Organen bei den zur Sektion gekommenen Fällen ein etwas vielseitigeres Bild. Im Gegensatz zur Staphylokokkensepsis fand sich unter 10 Fällen nur dreimal eine Mitbeteiligung des Herzens, insbesondere des Klappenapparates und des Endokards. Es handelte sich bezeichnenderweise jedesmal um eine Endocarditis valvulae mitralis, z. T. mit kleinen Blutungen im Endokard. Dieser in allen 3 Fällen übereinstimmende Befund steht in charakteristischem Gegensatz zu dem



schwersten eitrigen, ulcerösen und nekrotisierenden Veränderungen, wie wir sie am Endokard sowohl als an den Klappen- und Sehnenfäden bei den Staphylomykosen feststellen konnten; er gibt eine treffende Parallele zu den Hautveränderungen bei diesen beiden Prozessen. Gleichzeitig wirft er auch wieder ein bezeichnendes Licht auf die eigenartige, voneinander abweichende Wirkung der beiden Erreger, auf die ich noch zu sprechen kommen werde. Gegenüber den bei jeder septischen Erkrankung auftretenden Veränderungen der parenchymatösen Organe im Sinne trüber Schwellung in Niere und Leber sowie dem septischen Milztumor, erscheinen die ausgedehnten Blutungen, die fast in keinem Falle vermißt werden, als der Streptomykose eigentümlicher Befund. Unna fand Hämorrhagien der Pleura, Finger hämorrhagische Abscesse der Darmschleimhaut, Pezzoli Perikard- und Pleurablutungen, Hämorrhagien im Mediastinum, in der Larynxschleimhaut, im Kleinhirn, in den Meningen und im Darm. Ich selbst konnte multiple petechiale Blutungen im Oesophagus, Dünn- und Dickdarm, Nierenbeckenschleimhaut, sowie Haematometra cervicis beobachten. Blutungen in die Haut und Schleimhaut, sowie ins subcutane Zellgewebe wurden in keinem Falle vermißt, es fanden sich lediglich graduelle Unterschiede von der Petechie bis zu ausgedehnten über tellergroßen Sugillationen. Daneben gaben diphtherische und verschorfende Entzündungsprozesse der Haut und Schleimhaut dem Ganzen eine charakteristische Note. Über ausgebreitete diphtherische Schleimhautentzündung berichtet Finger, über Nekrose der Schleimhaut, des Zungenrandes und der Epiglottis Unna. Endometritis diphtherica stellte Pezzoli fest, ich selbst fand verschorfende Entzündung der Pharynx- und Magenschleimhaut. Eigentlich exsudativ-eitrige Prozesse traten demgegenüber an Bedeutung zurück, und wo sie doch vorhanden, halten sie sich in bescheidenen Grenzen. Finger beobachtete Meningitis purulenta im Anschluß an retroperitoneale Abscesse der linken Inguinal- und Lendengegend; allerdings muß man berücksichtigen, daß es sich hier um eine fortschreitende Abscedierung infolge Lymphangitis nach Bubo inguinalis handelte. Pezzoli fand eine Leptomeningitis purulenta, Fraenkel eine Thrombophlebitis pur. parametr. utr. im Anschluß an Uterus puerperalis, Werther eine frische eitrige Meningitis. Der Vollständigkeit halber sei noch darauf hingewiesen, daß puerperale Prozesse lediglich in zwei Fällen den Ausgangspunkt der Erkrankung bildeten (Fraenkel, Pezzoli).

Histologische Zusammenfassung.

Die Veränderungen an der Haut erhalten ihr charakteristisches Gepräge durch die mehr oder minder früh einsetzende hämorrhagische Umwandlung des initialen Exanthems. Dementsprechend sind auch



im histologischen Bilde sehr nahe räumliche Beziehungen zwischen diesen beiden Prozessen meist schon von vornherein festzustellen. In der Mehrzahl der Fälle äußert sich das initiale Exanthem in Gestalt mehr oder weniger ausgedehnter Flecke, sei es, daß diese disseminiert oder in Form von Roseolen oder scarlatiniformen universellen diffusen Erythemen auftreten. Histologisch zeigte ein derartiger erythematöser mit urticarieller Schwellung kombinierter Herd, wie ich zu untersuchen Gelegenheit hatte, eine im ganzen abgeflachte, im übrigen aber normale Epidermis. Das Stratum spinosum war vielfach auf nur wenige Zellagen beschränkt, die Epithelleisten infolge des Ödems des Papillarkörpers nur schmächtig entwickelt, ganz verstrichen oder nur sehr schmal. In den oberflächlichen Schichten der Epidermis waren in diesem Stadium noch keine Leukocyten zu finden; dagegen fanden sich diese vereinzelt im Stratum germinativum, entsprechend einem im Papillarkörper gelegenen zellreichen, hauptsächlich aus Leukocyten bestehenden kleinen Entzündungsherd. Diese kleinsten Absceßchen — denn um solche handelt es sich — entwickelten sich stets an den Enden der Capillaren. Die Epidermis über solchen Herden war dann blasenförmig abgehoben, von einzelnen Leukocyten durchsetzt, sonst aber ohne Veränderungen. Hier liegt eines der frühest zur Beobachtung gekommenen Stadien der Bläschenbildung vor, auf das ich gleich noch zurückkommen werde. Der Papillarkörper in einem derartig erythematös veränderten Bezirk ist ödematös geschwollen, diffus mit Leukocyten und mononucleären Zellen durchsetzt, die sich an den meisten Stellen an Zahl so ziemlich das Gleichgewicht halten und zusammen perivasculäre Infiltrate um die Capillaren bilden. Die Gefäße selbst sind hier und auch gegen die Cutis hin sehr stark erweitert. Die Endothelien, in den Capillaren nur gering geschwollen, zeigen in den tieferen Cutisgefäßen stärkere Volumzunahme und springen deutlich in das Gefäßlumen vor. Die Subcutis erscheint in diesen früheren Stadien noch völlig frei von Veränderungen, ebenso waren Kokken in den Gefäßen nicht festzustellen; ein Befund, der für die Pathogenese noch seine besondere Bedeutung erlangen wird. In Herden, die schon einige Zeit länger bestehen, trifft man dann in den erweiterten Blutgefäßen teils Blutkörperchen, unter denen die polynucleären meist überwiegen, teils Fibrin in fädigem Flechtwerk und dazwischen dichte Kokkenmassen. Diese Kokken erfüllen dann die Blutgefäße, entweder in lockeren Haufen im Serum bezw. der Blutsäule angesammelt, oder meist aber in Form eines das Lumen vollständig erfüllenden Pfropfens, der aus sehr langen, vielfach verschlungenen Ketten gebildet wird. Die histologischen Veränderungen bei dem roseolaartigen oder scarlatiniformen Exanthem unterscheiden sich von den vorstehend geschilderten lediglich in quantitativer, nicht aber in qualitativer Art. Der dort auf ein-

zelne Herde beschränkte Prozeß zieht sich hier diffus durch die ganze Hautdecke hin, ohne im übrigen eine besondere Abweichung darzubieten.

Übergänge zu dem papulösen und vesiculösen Exanthem finden sich dort, wo das Ödem bzw. die Infiltration in Papillarkörper und Cutis eine größere Ausdehnung gewonnen haben. In solchen Fällen sind dann auch meist die tieferen Cutislagen und Anhangsgebilde der Haut mit zellreichen Infiltraten durchsetzt gewesen. Das Bindegewebe sowohl im Papillarkörper als im Stratum reticulare cutis erschien wellig zart, auffällig locker, indem seine Bündel durch weite spindelförmige Zwischenräume (Ödem) getrennt sind. Auch war das Bindegewebe, insbesondere im Papillarteil, von mononucleären Zellen durchsetzt. Die Capillaren, sowohl des Papillarkörpers als des Stratum reticulare cutis erschienen oft noch stärker dilatiert; in der Adventitia und dem die Blutgefäße umgebenden Bindegewebe finden sich — dem Verlauf der Gefäße folgend — lockere Rundzellenanhäufungen. Die Schweißdrüsen sind z. T. in ein mehr oder weniger lockeres Infiltrat mono- und polynucleärer Zellen eingebettet, das von den Blutgefäßen des Bindegewebes ausgehend, die Acini umspinnt. Häufig finden sich in solchen Fällen die Blutgefäße der Schweißdrüsen von Kokken dicht erfüllt. Auch die Ausführungsgänge der Schweißdrüsen sind häufig von einem Infiltrat mono- und polynucleärer Zellen eingeschlossen, in welchem man manchmal eine von Kokken vollgepfropfte Capillare mit dem Schweißdrüsenausführungsgange mitziehend wahrnimmt. Analoge Veränderungen periglandulärer Infiltration können Haarbalg- und Talgdrüsen aufweisen. Insbesondere findet man unter den Haarpapillen an manchem Haar eine dichte Anhäufung von Leukocyten, die z. T. schon zu zerfallen beginnen, und die daher von Finger als beginnende miliare Absceßbildung aufgefaßt wurden. Bei ausgedehnteren Infiltraten ist das Fettgewebe ebenfalls von einem Netz von Eiterzellenzügen durchsetzt, die einzelne Fettläppchen umspinnen und sich meist um eine Blutgefäßcapillare gruppieren, die im Lumen einen Kokkenpfropf enthält. Neben den Capillaren zeigen dann aber auch die größeren Gefäße der Cutis und Subcutis mit bereits differenzierten Wandschichten auffällige Veränderungen. Zwar ist die Wand der Blutgefäße intakt, aber in den in der Adventitia sitzenden Capillaren (Vasa vasorum) finden sich oft Kokkenembolien mit perivasculärer Infiltration; in anderen Fällen ist das Gefäßlumen von einem Pfropf erfüllt, der Kokkenklumpen und Leukocyten enthält, während die Wand des Gefäßes und das perivasculäre Bindegewebe dicht von Eiterzellen infiltriert sind.

Tritt die ödematöse Schwellung des Gewebes in den Vordergrund der Veränderungen, so kommt es andererseits zu Bläschen- und Blasen-



bildung. Die Oberhaut ist an solchen Stellen blasig abgehoben, die Blasendecke wird von einer stark abgeflachten Lage von Epidermiszellen gebildet. Der noch am Papillarkörper haftende Rest zeigt undeutliche Kernfärbung und ist von einem körnigen Detritus bedeckt, dem stellenweise noch Komplexe zusammenhängender lang ausgezogener Epithelzellen beigemengt sind (Fraenkel). Die Blase selbst ist mit einem von Leukocyten durchsetzten Fibrin ausgefüllt, während die Epidermisdecke völlig frei von zelligen Elementen ist. Diese sitzen hauptsächlich am Boden der Blasen und durchsetzen das umgebende Cutisgewebe.

Eine klassische Schilderung der Histologie der ausgebildeten Streptokokkenblase gibt Unna (l. c.). „An dieser Blase fällt die Dicke und geringe Kompression der Blasendecke auf, welche aus den alten oberen Hornschichtlagen, einer ungemein geschwollenen, auf das Fünf- bis Zehnfache der gewöhnlichen Dicke verbreiteten basalen Hornschicht und einer breiten aufgelockerten Körnerschicht besteht, in welcher das Keratohyalin noch sehr gut erhalten ist. Die gequollene basale Hornschicht zeigt breite rhomboidale Zelleiber mit scharfen Konturen und einem schwach oder noch stark tingiblen Kernrest. Die seitlichen Partien der Blase weisen ein beträchtliches intercelluläres Ödem auf. Was die Degenerationsprodukte in den reifen Bläschen angeht, so finden sich die der Körnerschicht zunächst gelegenen Stachelzellen in retikulärer Degeneration und es kommt an vielen Stellen zu einem Überquellen dieser oberen Schicht über die untere durch nachträgliche ödematöse Erweiterung der Höhlen und periphere Ausbreitung der retikulären Degeneration. Die dem Papillarkörper zunächstgelegenen Epithelien quellen in toto auf unter amitotischer Kernvermehrung und wandeln sich zum großen Teil in runde, lose aufgehäufte vielkernige Ballons um. Die zwischen den primär quellenden und kolliquierten Epithelien übrigbleibenden Haupt- und Nebenbalken bestehen aus komprimierten kernhaltigen Epithelien, die einer langsamen Nekrobiose anheimfallen. Das interstitielle Ödem erstreckt sich bemerkenswerter Weise aber nicht auf die Cutis". Hier ist die Infiltration mit jungen Bindegewebszellen sehr gering, und die Leukocytose fehlt völlig Die Emigration weißer Blutkörperchen ist auch in den reifen, woh ausgebildeten Bläschen gering: eine sehr auffallende Tatsache im Gegensatz zu den Staphylokokkenblasen. Ein besonderes Interesse verlangt noch die Lagerung der Kokken zu den Bläschen. Der Papillarkörper in nächster Nähe eines solchen Bläschens weist äußerst dichtgedrängte Kolonien von Streptokokken auf, während sämtliche Höhlen des darüberliegenden Bläschens ebenfalls mit diesem Erreger angefüllt sind. Die Kokken lassen sich aus den Papillen in die Blutcapillare derselben und von hier aus in die Blutgefäße der mittleren Cutis verfolgen, wo



sie meist in den arteriellen Capillaren, seltener in den kleineren Venen derselben Hautpartie zu finden sind. In diesen Teilen der Blutgefäße findet man nur wandständige kleine Kolonien oder vereinzelte Gruppen weniger Kokken, während unter dem Zentrum die Papillarschlingen und ein Teil der horizontalen arteriellen Äste der Papillarblutbahn von dichten Kokkenrasen infarciert und z. T. stark erweitert und ausgebuchtet sind. Endlich kann man von diesem Hauptherde aus die Kokken in die Lymphspalten der Papillen und von hier aus in diejenigen der Oberhaut verfolgen.

Im Bereich der Blasenbildung ist der Papillarkörper geschwollen, und man nimmt in Methylenblauschnitten ein zierliches Netzwerk feinster Kanälchen wahr, die aus dichten Streptokokkenanhäufungen bestehen. Sie umspinnen auch den Körper der Knäueldrüsen und finden sich bis ins Unterhautgewebe hinein, hier aber weniger ausgedehnt. Eingesprengt in die Maschen dieser Netze liegen große Mastzellen in nicht unbeträchtlicher Zahl. An den Wandschichten eines größeren Arterienastes der Subcutis lassen sich mit Streptokokken angefüllte röhrenförmige Hohlräume sowohl in der Adventitia als auch zwischen Media und Elastica interna wahrnehmen. Eine Entscheidung über die Struktur dieser Innenräume ist wegen der dichten Bakterienmenge an einzelnen Stellen nicht möglich, an anderen Stellen, an denen die Bakterien aber nur wandständig liegen, finden sich in den feinen Röhren Blutzellen, so daß es sich wohl um Vasa vasorum handelt. Im Lumen vieler Arterien der Subcutis finden sich ebenfalls zahlreiche Streptokokken.

Die Entwicklung der Blasen ist nun durchaus nicht von der unmittelbaren Anwesenheit der Streptokokken abhängig. Es darf vielmehr als für diesen Erreger charakteristisch bezeichnet werden, daß er auch imstande ist, seine deletäre Wirkung auf weite Entfernungen hin zu entfalten. Als Beispiel sei der von Fraenkel beobachtete Fall 7 angeführt, auf den ich bei der Pathogenese noch eingehender zurückkommen werde. An dieser Stelle verdient er eine besondere Berücksichtigung deshalb, weil die Veränderungen an einem tektonisch so festen Gefüge, wie es die menschliche Fußsohle darstellt, von der Intensität, mit der sich diese Blasenbildung vollzieht, ein treffendes Bild zu geben vermögen. Die dicke Hornschicht war von den tieferen Oberhautschichten abgelöst, die Zellen der letzteren z. T. in schollig miteinander verklumpte Massen, z. T. in spindelförmig langausgezogene Gebilde umgewandelt, die dem Papillarkörper nur lose aufsaßen. Die Papillenspitzen waren geschwollen, die hier verlaufenden Capillaren strotzend gefüllt. Auch die Gefäße der Pars reticularis, Arterien, Venen und Capillaren waren durch Blut stark ausgedehnt. In einzelnen größeren Arterienästen hatten sich spärliche Leukocyten angesammelt,

andere gleichgroße an der Grenze gegen die Subcutis gelegene Arterien enthielten Fibrin und Leukocyten. Über alle Schichten der Haut zerstreut bis in die Subcutis hinein sah man zahlreiche, teils quer, teils längs getroffene röhrenförmige Kanäle, die mit Streptokokken vollgepfropft waren.

Ist es jedoch erst zu derartigen ausgedehnten Veränderungen gekommen, dann hat sich auch in den meisten Fällen die hämorrhagische Umwandlung bereits vollzogen, das mikroskopische Bild gewinnt ein anderes Aussehen. Tritt die hämorrhagische Komponente bereits zu dem fleckförmigen Initialexanthem hinzu, so bietet sich in den frühesten Stadien etwa folgendes Bild: die Epidermis ist normal, die Papillen sind stellenweise etwas zellreicher, aber sonst von normaler Dicke und Größe. Auch das Bindegewebe der Cutis erscheint im allgemeinen normal, nur sind die Capillaren etwas erweitert und die Bindegewebszellen in ihrer Umgebung vielfach bereits vermehrt. Die schon makroskopisch wahrnehmbaren Hämorrhagien finden sich teils mitten im Corium, teils, wenn auch in viel kleinerem Umfange, in manchen Papillen. In der Umgebung dieser Hämorrhagien treten herdweise Ansammlungen von mono- und polynucleären Zellen auf. Kokken finden sich in diesen Stadien meist nur in geringer Zahl, teils in den Gefäßen, teils in den Hämorrhagien, zwischen den roten Blutkörperchen oder in den die Blutextravasate umgebenden Infiltraten. Manchmal finden sie sich auch in Eiterzellen eingeschlossen. In vorgeschritteneren Fällen sind die zahlreichen Anhäufungen roter Blutkörperchen im Stratum papillare und reticulare cutis auffälliger. Sie liegen in kleineren und größeren Herden zwischen den Fibrillen des Bindegewebes, die sie auseinanderdrängen. Ähnliche nur größere Hämorrhagien finden sich sowohl im Fettgewebe selbst als auch in den Bindegewebszügen, welche die Fettläppchen umschließen. Die Capillaren sind dann überall im Bereich der Hautefflorescenz noch stärker erweitert und mit roten Blutkörperchen dicht gefüllt. Neben den Blutextravasaten finden sich kleinere Infiltrate, welche aus mono- und polynucleären Rundzellen bestehen. Manche Blutextravasate sind in älteren Fällen direkt von einer dichten Infiltration von mono- und polynucleären Leukocyten umgeben. In den Infiltraten und Hämorrhagien sowohl als auch in den Capillaren finden sich in ausgeprägten Fällen Kokken in großer Menge, die in kürzeren oder längeren Ketten angeordnet sind. Wir haben in solchen Fällen einen Zustand vor uns, der von Finger als „Dermatitis haemorrhagica-pyaemica" bezeichnet wurde. Größere derartige erythematös-hämorrhagische Herde weichen in ihrem histologischen Aufbau lediglich in quantitativer, nicht aber in qualitativer Hinsicht von den eben geschilderten Verhältnissen ab. Sowohl die Infiltrate des Binde- und Fettgewebes, als besonders die Hämorrha-



gien sind größer; letztere erstrecken sich überdies viel tiefer in das Gewebe hinein.

Histologische Untersuchungen direkt nekrotischer Prozesse liegen nicht vor. Es sei denn, daß man hier die Mitteilung Fraenkels anführt, der bei dem Falle von Streptococcus-viridans-Infektion den Nachweis erbringen konnte, daß nicht einfache Blutaustritte vorlagen, sondern umschriebene, von Hämorrhagien begleitete, das kollagene Gewebe speziell der Pars reticutis betreffende nekrobiotische Prozesse, die durch teils frei im Gewebe, teils, wenn auch in sehr geringer Menge, in einem größeren Arterienästchen dieser Schicht befindliche Kokken verursacht waren. Hierher gehört auch die von mir beobachtete umschriebene Wandnekrose der Capillaren in der Pars papill. cutis, von der aus die Streptokokken das umgebende Bindegewebe durchsetzt hatten.

Kurz wäre noch auf das Verhalten der Kokken zu den Gefäßen zusammenhängend hinzuweisen. Sie erfüllen manchmal die Capillarschlingen so dicht, daß schwache Vergrößerung den Eindruck injizierter Capillaren macht. Sie sitzen in Klumpen oder diffus, vielfach wandständig in den größeren Gefäßen des Stratum reticulare, erfüllen die Capillaren der Schweißdrüsen und sind auch meist im Inhalt der größeren Arterien und Venen des subepidermoidalen und Fettgewebes vielfach als wandständige Klumpen sichtbar. Die Reaktion der Gefäße ist meist nicht sehr stark, nur die an solchen Stellen entstandenen wandständigen Thromben weisen auf eine Schädigung der Wand hin. Freilich war es auch an Venen, und zwar ohne daß diese Streptokokken zu beherbergen schienen, wenigstens stellenweise zu einer ernsteren Wanderkrankung gekommen, die sich als fibrinöse Entzündung mit Beeinträchtigung des Lumens an der betreffenden Stelle charakterisierte. Umschriebene nekrotisierende Vorgänge an den Gefäßen in der näheren Umgebung der Streptokokkenherde habe ich oben schon erwähnt. Im übrigen weist Fraenkel auch bei den streptogenen metastatischen Dermatosen immer und immer wieder auf das intraarterielle Vorkommen der Erreger hin. Neben den kleineren capillären Gefäßen finden sich streptokokkenhaltige größere Arterienäste, vereinzelt auch größere Venen, diese teils mit Erythrocyten, teils mit wandständigen Leukocytenthromben gefüllt. An einzelnen streptokokkenhaltigen Arterienästchen finden sich auch z. T. außerordentlich stark geschwollene Endothelien, die manchmal noch an der Wand haften, weit in das Gefäßlumen vorspringen, manchmal sich von ihrer Unterlage gelöst haben und frei im Lumen liegen. Ich selbst habe (Fall 10) im Anschluß an eine außerordentlich ausgedehnte Überschwemmung des Blutgefäßapparates mit Streptokokken die vorzugsweise Beteiligung der Arterien ebenfalls feststellen können, während es mir in den beiden anderen



von mir beobachteten Fällen nicht möglich war, eine sichere Entscheidung zu treffen. Das Auftreten der Erreger war hier an die Capillargebiete geknüpft, so daß ich eine Differenzierung der Gefäßwandung im Sinne Arterie oder Vene trotz wiederholter Untersuchungen nicht feststellen konnte. Im übrigen sind die Verhältnisse hier von den bei den Staphylomykosen geschilderten grundsätzlich nicht verschieden, die dort vorhandenen exsudativ-eitrigen Entzündungsvorgänge selbstverständlich ausgenommen.

Das Verhalten der Anhangsorgane der Haut weicht insofern von dem im 1. Teil der vorliegenden Arbeit geschilderten ab, als bei den meist außerordentlich großen Mengen von Erregern, welche die Blutbahn überschwemmen, diese selbstverständlich auch in die zu den Haarbalg- und Schweißdrüsen gehörigen Gefäße eindringen und hier zu Veränderungen führen können. Diese äußern sich einmal in Prozessen, an den in die Cutis eingesenkten Epithelanhängen. Von Unna sind in einem Falle, wo es zu ausgedehnten Bläschenbildungen in der Epidermis gekommen war, ähnliche Veränderungen auch an der Stachelschicht der Haarbälge und an den Schweißdrüsenepithelien beschrieben worden. Erstere wies vielfach Verflüssigung einzelner Epithelien und sich daran anschließend netzförmig verzweigte Spaltbildung auf, besonders zwischen den äußeren basalen Zellagen und den nach innen gelegenen Epithelien. Stellenweise löste sich ein verjüngter Haarscheidenzylinder samt dem Haar vollständig von dem Haarbalge ab, an welchem nur Reste der basalen Epithellagen haftenblieben; ein der Blasenbildung am Deckepithel vollkommen analoger Vorgang. Das Haar selbst braucht dabei vielfach noch nicht verändert zu sein, hingegen war die Hornschicht, welche den Haarbalgtrichter auskleidete, überall dort stark aufgequollen, wo diese in den Bereich der Kokkenembolien gelangte. Charakteristischer waren die Veränderungen an den Knäueldrüsen. Wo diese die Bläschen durchzogen, war das Epithel des Ganges gut erhalten, sogar die Körnerzellen, welche sich von außen in den Gang einsenken. Nur waren alle diese Epithelien besonders voluminös, teilweise ödematös. Am meisten geschwollen waren jedoch die innersten Gangepithelien und die sich nach unten an dieselben anschließenden Cuticularzellen. Die Schwellung und Volumzunahme setzte sich an diesen den ganzen Gang hinunter bis in die Tiefe der Haut bezw. bis zu den sekretorischen Knäuelzellen fort. — Im großen und ganzen zeigen die Epithelanhänge mithin ähnliche Veränderungen wie das Deckepithel: eine auffallende Schwellung der jüngst verhornten Zellen und ein interstitielles Ödem in den unverhornten Schichten mit totaler Verflüssigung einzelner Epithelien, wodurch frühzeitig der Zusammenhang der Keimschicht mit den übrigen Epithelien gelockert wird.



Ein anderes Verhalten bieten die Anhangsgebilde der Haut in den Fällen, wo es infolge längerer Dauer des ganzen Krankheitsprozesses zu — wenn auch geringen — exsudativ-cellulären Entzündungsvorgängen gekommen ist. Die Schweißdrüßen sind dann z. T. in ein mehr oder weniger lockeres Infiltrat mono- und polynucleärer Zellen eingebettet; stets finden sich in solchen Fällen die Blutgefäße der Schweißdrüsen von Kokken dicht erfüllt. Auch die Ausführungsgänge der Schweißdrüsen sind dann manchmal von einem Infiltrat mono- und polynucleärer Zellen eingeschlossen, in welchen man nicht so selten eine mit Kokken vollgepfropfte Capillare wahrnimmt, wie das Finger ausführlich geschildert hat. Die Haarbalg- und Talgdrüsen wiesen in jenem Falle analoge Veränderungen periglandularer Infiltration auf. — Ein ätiologischer Zusammenhang zwischen diesen Veränderungen und der allgemeinen Dermatose in dem Sinne etwa, daß vielleicht von außen her der Erreger in die Drüsenausführungsgänge eingedrungen und von dort aus zu dem vielgestaltigen Prozesse Anlaß gegeben habe, wird jedoch von allen Autoren zugunsten der metastatisch-hämatogenen Entstehung abgelehnt.

Die Pathogenese.

Grundsätzlich ist zum Zustandekommen einer streptogenen metastatischen Dermatose naturgemäß dieselbe hämatogene Einschwemmung des Erregers erforderlich wie bei den Staphylomykosen. Ein Gegensatz besteht jedoch insofern, als bei den letzteren dieser Übertritt der Erreger ins Blut lediglich die notwendige Vorbedingung darstellt für das Eindringen der Staphylokokken in das Hautgewebe, wo sie dann erst die ihnen eigentümliche Wirkung in Form von Absceßbildungen entfalten können. Bei den Streptokokken ist ein derartiges Eindringen in das Hautgewebe selbst indessen nicht erforderlich. Ihre bloße Anwesenheit innerhalb der Gefäße vermag bereits durch ihre ungeheure Anzahl und die Absonderung der Toxine eine weit über den Ort der intravasculären Ablagerung hinausgehende Wirkung zu entfalten, wie dies besonders deutlich in dem von Fraenkel mitgeteilten Fall 7 zur Geltung gekommen ist. „Eine an Großartigkeit nichts zu wünschen lassende Verstopfung zahlreicher Capillarbezirke neben z. T. recht beträchtlicher Kokkenansiedlung in den größeren Arterienästchen und dabei eine scheinbar nur unwesentliche Schädigung des Hautgewebes, wenigstens, so weit es sich um zellig-exsudative Vorgänge handelt. Und trotzdem ist die Wirkung der Krankheitserreger eine recht gewaltige, wie die schon makroskopisch erkennbare Blasenbildung an der harten Haut der Fußsohle unzweideutig bewiesen hat. Und diese ist aufgetreten, obwohl die den eigentlichen Papillarkörper und die obersten Schichten der Pars reticularis versorgenden Gefäße



frei von Streptokokken geblieben sind. Hier ist also die Fernwirkung der Bakterien eine viel größere als bei den hämatogen eingedrungenen Staphylokokken.“

In engem Zusammenhange mit dieser Fernwirkung steht die Pathogenese der blasen- und bläschenartigen Veränderungen. Sämtliche Epithelveränderungen bis zur Nekrotisierung des Epithels können als Folge der Einwirkung eines im Serum löslichen Giftes aufgefaßt werden, da sie längst ausgebildet sind, ehe es zu einer Einwanderung der Streptokokken aus den Gefäßen der Cutis in das Epithel gekommen ist. Vielfach treten Epithelverflüssigung und Degeneration der Stachelschicht schon zu einem Zeitpunkt auf, wo die Kokken noch völlig innerhalb der intakten Blutgefäße gelegen und weder Thrombenbildung noch starke Endothelschwellung der Capillaren auf eine schwerere Schädigung des Gefäßapparates hingewiesen haben.

Die Entstehung eines solchen Bläschens darf man sich folgendermaßen vorstellen. Im Anschluß an die umschriebene Verflüssigung einiger Epithelzellen der Stachelschicht kommt es zur Bildung stärkerer Exsudatmassen, die zunächst die Lymphspalten erweitern und dann im unteren Teile des Rete netzförmige Lücken bilden. Im weiteren Verlauf bilden sich durch Druck auf einzelne Epithelstränge schmale Septen aus, die, nach oben hin durch die ödematös gequollene Körnerschicht und basale Hornschicht, nach unten durch die untersten Lagen der Stachelschicht und die Basalzellschicht miteinander in Verbindung stehend, eine kleinste Höhlung in sich schließen. Klinisch imponiert die Efflorescenz in diesem Stadium als kleinste Papel. In den Bläschen selbst finden sich zu diesem Zeitpunkt — wie wir namentlich durch die eingehenden Untersuchungen Unnas wissen — noch keine Kokken, aber regelmäßig nimmt eine dichtgedrängte Kolonie von Streptokokken genau die Mitte des darunterliegenden Papillarkörpers ein. Die unregelmäßigen Veränderungen, die das intercelluläre Ödem im unteren Teile der Stachelschicht hervorgebracht hat, verschwinden, je mehr einzelne Epithelien und Haufen solcher dadurch abgelöst werden. Ebenso bläht sich der obere Teil des Bläschens durch fortschreitende retikuläre Degeneration und Konfluenz der entstandenen kleinsten Höhlen. Diese füllen sich mit feinkörnig geronnenem Exsudat, erhalten eine regelmäßige Gestalt und bilden sich auf diese Weise nach und nach zu den auch schon makroskopisch sichtbaren Bläschen aus. Die Kokken sind unterdessen aus den Capillaren des Papillarkörpers in die Lymphspalten und weiterhin in die Stachelschicht vorgedrungen. Einzelne Ketten ziehen sich von hier in die Bläschen hinauf und schließlich durchsetzen sie in dichten Massen das die Höhlen ausfüllende Exsudat. Bleibt dem Prozeß noch längere Zeit zur Entwickelung, so kann es auch an der Grenze von Papillarkörper und Cutis, sowie in den Bläs-

7*



chen zur Ansammlung von mono- und polynucleären Zellen und damit zum Beginn einer kleinsten Absceßbildung kommen. Auch um die mit Kokken gefüllten Capillaren und kleinen Gefäße mit ausgebildeter Wandung kommen derartige Zellenanhäufungen vor, die jedoch der ganzen Wirkungsweise der Streptokokken entsprechend kaum eine größere Ausdehnung erreichen und daher zu den regelmäßigen und ausgedehnten Absceßbildungen der staphylogenen metastatischen Dermatosen in scharfem Gegensatz stehen.

Eine Erklärung für das so frühzeitige Zustandekommen der Hämorrhagien läßt sich restlos so lange nicht geben, als wir nicht eindeutige Kenntnis von den grundsätzlichen Voraussetzungen haben, die zur Entstehung der Blutungen erforderlich sind. Mit den Kokkenembolien in den Blutgefäßen hängt diese sicherlich allein nicht zusammen, da sowohl von Finger, von Unna, als auch von mir Kokkenembolien gesehen wurden, ohne daß es zu Blutungen gekommen war; wahrscheinlich ist auch die Kokkenart als solche nicht ausschlaggebend — Finger hat Streptokokkenmetastasen in der Haut ohne Hämorrhagien gesehen — wenn auch die Erfahrung lehrt, daß bei Streptomykosen Hautblutungen, namentlich in den deletären Fällen mit einer gewissen Regelmäßigkeit auftreten. Bei dem hohen toxischen Effekt, den die Streptokokken auf das Gewebe ausüben, darf man daran denken, daß ihre Toxine zunächst die Gefäßwände alterieren, und zwar derart, daß es leicht zu einer Schädigung oder zu Hämorrhagien per diapedesin kommt. In vielen Fällen läßt sich feststellen, daß die Blutungen von einer Gefäßwandschädigung ausgegangen waren. Neben Veränderungen an den Capillaren der Cutis und Subcutis fanden sich in einem Falle Fingers diese auch an größeren Gefäßen mit bereits differenzierten Wandschichten, und zwar in zweierlei Art. Entweder war die Wand der Blutgefäße intakt, aber in den in der Adventitia sitzenden Capillaren (Vasa vasorum) fanden sich ausgedehnte Kokkenembolien mit perivasculärer Eiterzellinfiltration, oder aber das Lumen der Gefäße war von einem Pfropf erfüllt, der Kokkenklumpen und Leukocyten enthielt, während die Wand des Gefäßes und das perivasculäre Bindegewebe von Eiterzellen infiltriert waren. — Zu derartig schweren Wandschädigungen war es vielfach auch so gekommen, daß sich zwischen den Wandschichten ein aus Blut, Fibrin und spärlichen Leukocyten bestehendes Exsudat gebildet hatte, wodurch das Lumen der betreffenden Gefäße auf einen relativ schmalen Spalt verengt war. Auf diese Weise kommt es dann leicht zur Bildung wandständiger Thromben und infolge der Entzündung manchmal zur umschriebenen Nekrose der Gefäßwand, wie ich das in einem meiner Fälle beobachten konnte.

Zusammenfassende Übersicht.

Eine gedrängte Zusammenfassung der vorstehenden Untersuchungen ergibt: Bei den durch Streptokokken bedingten Hautmetastasen steht anfangs weniger die lokale Bakterienansiedelung als vielmehr die an die toxischen Eigenschaften des Erregers gebundene Einwirkung auf das Hautgewebe an erster Stelle. Durch diese Toxine kommt es zu erythemato-papulösen, disseminierten oder diffusen, umschriebenen oder universellen, manchmal auch scarlatiniformen Veränderungen, zu bläschen- und blasenartigen Bildungen auf der Haut, vielfach ohne daß zunächst eine unmittelbare Beteiligung der Streptokokken an dem Prozeß nachgewiesen werden kann. Erst im weiteren Verlauf der Dermatose treten durch die Erreger und ihre Toxine bedingte Gefäßwandschädigungen in den Vordergrund. Damit tritt das initiale Exanthem in die den Streptokokkenmetastasen besonders eigentümliche hämorrhagische Umwandlung ein, welche schließlich zu ausgedehnten ulcerösen und nekrotischen Veränderungen führen kann. Vielfach sind diese Hämorrhagien zusammen mit ausgedehnten Ödemen und blasenartigen Abhebungen der Oberhaut das erste Anzeichen der Überschwemmung des Organismus mit den Erregern; derartige Zustände sind z. T. auch auf die „geradezu enorme Verlegung zahlreicher capillarer Gefäßbahnen durch die eingedrungenen Krankheitserreger zurückzuführen" (Fraenkel); auch die größeren bereits differenzierten Gefäße der Cutis und Subcutis sind an diesem Prozeß beteiligt. Exsudativ celluläre Entzündungsvorgänge treten dabei im Gegensatz zu den Staphylomykosen mehr in den Hintergrund; wo es doch zu kleinsten umschriebenen Ansammlungen perivasculärer und Gewebsinfiltrate kommt, halten sich diese in mäßigen Grenzen.

Die Bläschenbildung entpuppt sich histologisch als typische Degenerationserscheinung des Epithels im Sinne eines intercellulären und intracellulären Ödems der Stachelschicht mit gleichzeitiger retikulärer und ballonierender Degeneration und schließlicher Nekrose. In den ersten Stadien dieser Umwandlung sind die Kokken in den Bläschen noch nicht nachzuweisen; diese finden sich lediglich in den Gefäßen der darunter liegenden Papille und dürften demnach ihre deletäre Fernwirkung lediglich durch ihre Toxine ausüben. Im weiteren Verlauf wandern sie aus den Gefäßen zunächst in das perivasculäre Gewebe und schließlich durch die Reste der Stachelschicht hinauf in die degenerierte und blasig umgewandelte Epidermis. Die Hämorrhagien zeigen mikroskopisch mehr oder weniger ausgedehnte, zunächst perivasculäre Blutaustritte, die im weiteren Verlauf sich auch zwischen die Bindegewebsfibrillen und in die blasenartig umgewandelten Gewebe ergießen und in vielen Fällen die Hautdecke auf weite Strecken blutig infiltrieren. Bei entsprechend langer Dauer des Krankheitsprozesses kann es endlich



noch zu Nekrose und demarkierender Entzündung in den derartig veränderten Bezirken kommen. In den meisten Fällen setzt jedoch der Tod diesen beginnenden Reparationsbestrebungen ein endgültiges Ziel.

III. Differentialdiagnostische Erwägungen.

Die vorstehende Abhandlung wäre unvollständig, wenn ihr Ergebnis nicht zum Schluß für die Differentialdiagnose der metastatischen Dermatosen verwertet würde. Vorausschicken möchte ich jedoch zunächst zwei Fragen mehr kritischer Natur: Wann darf man eine Dermatose als hämatogen auffassen? und damit eng zusammenhängend: Muß bei metastatischen Dermatosen jede Hautefflorescenz hämatogener Natur sein?

Die Beantwortung der letzteren Frage vorwegnehmend, möchte ich darauf hinweisen, daß selbstverständlich ein zeitliches Zusammentreffen zweier Dermatosen hämatogener und ektogener Natur a priori sehr gut denkbar ist. Um diese Feststellung kann es sich hier aber nicht handeln, sondern um die Erörterung der Möglichkeit bei zwei zu gleicher Zeit an ein und demselben Kranken aufgetretenen Hautveränderungen — makroskopisch und auch bakteriologisch gleichartiger Natur — eine dahingehende Entscheidung zu treffen. Wie wichtig dies für Fragen der Pathogenese und auch der Prognose sein kann, brauche ich hier nicht mehr zu erörtern, ihre Bedeutung erhellt aber aus dem Umstande, daß wiederholt ein derartiges Zusammentreffen beobachtet wurde. Biland (l. c.) erwähnt in der Krankengeschichte seines Patienten neben den hämatogenen Infiltraten kleine Pusteln, die sehr wohl als hämatogen hätten aufgefaßt werden können; dieser Gedanke erwies sich jedoch nicht als richtig, denn die histologische Untersuchung einer solchen Efflorescenz zeigte, daß diese ganz den Bau einer von außen bedingten Follikelinfektion mit Staphylokokken aufwies. (Impetigo staphlog. Bockhardt). Fraenkel (l. c.) macht auf ähnliche Verhältnisse aufmerksam. Bei einem 32 jährigen, nach einem phlegmonösen Gesichtsfurunkel an Metastasen in Lungen und Nieren zugrunde gegangenen Manne, in dessen Blut schon bei Lebzeiten durch Kulturen Staphylokokken nachgewiesen waren, hatten sich auf der Haut 6—7, auch an der Leiche noch sichtbare kleinste Eiterbläschen entwickelt, die klinisch als Metastasen gedeutet wurden. Die histologische Untersuchung ergab das Bild der ektogenen Impetigo. — Grundsätzlich ist die erste Frage mit den Erläuterungen zu dieser zweiten beantwortet: vor allem histologische Untersuchung!

Welche Bedingungen sind nun zu erfüllen, um eine Efflorescenz als hämatogener Natur ansprechen zu dürfen? Maßgebend ist hier einmal das gesamte klinische Bild; aber eine sichere Entscheidung über die Genese derartiger Herde ist makroskopisch schlechterdings



kaum möglich; diese kann nur durch das Mikroskop gefällt werden. Bei eindeutigen Befunden sind die Arterien und Venen — vor allem die ersteren — sowie die capillaren Gefäßgebiete der Haut von Bakterienmassen angefüllt, vielfach direkt verstopft. Es läßt sich ihr Weg aus den Gefäßen in das umgebende Gewebe und die pathologisch veränderten Gewebsbestandteile hinein ohne weiteres verfolgen. Aber es muß darauf hingewiesen werden, wie dies bereits Fraenkel betont, daß als Voraussetzung für die Auffassung einer Hauterkrankung als einer bakteriell-metastatischen der intravasculäre Nachweis der Erreger nicht unumgänglich erforderlich ist. „Gerade aus der Art der Anordnung der Bakterien in den tiefsten Lagen der Subcutis, bei Freibleiben der oberflächlichen Cutisschichten, ist ein wesentliches Argument für die Deutung der Affektion als einer metastatischen herzuleiten." —

Im Jahre 1903 schrieb Lebet (l. c.) in seiner zusammenfassenden Darstellung der bis dahin bekannt gewordenen Fälle: „Man kann nicht behaupten, daß es eine bestimmte Beziehung zwischen der Art des Erregers und der Form der Dermatose gibt."

Sehen wir einmal zu, ob diese Behauptung heute noch zu Recht besteht. In der zusammenfassenden Übersicht konnte ich die staphylog. metastat. Dermatosen charakterisieren als flüchtige Erytheme, Papeln, tiefere in der Cutis und Subcutis gelegenen Infiltrate, die in ihrem Zentrum stets eine eitrige oder eitrig-hämorrhagische Einschmelzung zeigen. Dem gegenüber bei den Streptomykosen erythematopapulöse, manchmal scarlatiniforme, dann bläschen- und blasenartige Veränderungen auf der Haut, die alsbald hämorrhagisch werden und schließlich, ohne ausgedehntere entzündliche Veränderungen zur Nekrose führen, wenn nicht vorher der Tod eintritt.

Histologisch entspricht bei den Staphylomykosen den Pusteln, Papeln, Infiltraten ein ausgedehnter eitriger, bezw. hämorrhagisch-eitriger Entzündungsprozeß, der in naher räumlicher Beziehung zu den in den Gefäßen und dem Gewebe der Haut angesiedelten Staphylokokkenhaufen steht. Bei den Streptomykosen entpuppen sich die Hautveränderungen histologisch als eine zunächst rein toxische Fernwirkung der in außerordentlichen Mengen in den Capillaren und Blutgefäßen des Papillarkörpers und der Cutis gelegenen Erreger, ohne daß scheinbar eine Schädigung im Sinne exsudativ-zelliger Entzündung im Gewebe selbst nachweisbar wäre. Einen interessanten Beweis für das Zutreffende dieser Unterscheidungsmerkmale bietet eine Betrachtung der tabellarischen Übersicht, die Lebet (l. c.) am Schlusse seiner Arbeit über alle bis dahin bekanntgewordenen metastatischen Dermatosen gibt. Verdeckt man nämlich von den dort wiedergegebenen Angaben diejenige Spalte, welche das bakteriologische Untersuchungsergebnis enthält und versucht nun, lediglich an Hand des klinischen und histo-

logischen Befundes die Art des Erregers festzustellen, so gelingt dies in eigentlich allen Fällen ohne Schwierigkeit. Ja noch mehr, in dem von Finger beobachteten Fall 2 der Aufstellung, wo sich nur die Angabe „Kokken“ findet, läßt sich in Berücksichtigung obiger Ergebnisse der Erreger mit größter Wahrscheinlichkeit als „Streptokokkus“ ansprechen.

Ich darf daher meine Abhandlung über staphylogene und streptogene metastatische Dermatosen mit der Feststellung schließen, daß für diese eine bestimmte Beziehung zwischen der Art des Erregers und der Form der Hautveränderung festgestellt werden konnte.

B. Polymorphe exsudative Erytheme.

(Erythema exsudativum multiforme, Erythema nodosum.)

Einleitung.

Im vorhergehenden Teil der Arbeit war ich in der Lage, auf Grund bereits vorhandener, kritisch verwerteter und eigener Untersuchungsergebnisse eine zusammenfassende Darstellung zweier im klinischen Bilde vielfach ähnlicher, dagegen in ätiologischer Beziehung verschiedener Dermatosen zu geben, die auch bezüglich ihrer Pathogenese erheblich voneinander abweichend, weitgehende und vor allem für jede einzelne von ihnen charakteristische Unterscheidungsmerkmale aufzuweisen haben.

So bedeutungsvoll diese Tatsachen an und für sich allein jedoch schon sein mögen, die Anteilnahme an ihnen könnte nur eine relativ beschränkte sein, wenn es nicht gelungen wäre, auch im allgemein pathologisch-histologischen Sinne interessante Einzelheiten festzustellen. Im Verfolg der Untersuchungsergebnisse gelang es, sowohl für die staphylogenen wie streptogenen metastatischen Dermatosen einen histologischen Aufbau herauszuschälen, der in seiner Eigenart zunächst einmal den Differenzen in bakteriologischer und pathogenetischer Beziehung Rechnung trägt, im weiteren jedoch gestattet, lediglich und allein auf Grund der mit Hilfe des Mikroskops feststellbaren Gewebsveränderungen im gegebenen Falle eine Dermatose als staphylogen oder streptogen auf dem Blutwege entstanden anzusprechen.

Dem kritischen Beurteiler histologischer Forschungsergebnisse mag vielleicht diese Tatsache zunächst als etwas ganz Selbstverständliches erscheinen, da der Untersucher ja in der Lage war, in jedem einzelnen Falle mit bekannten Größen zu rechnen, klinische Erscheinungen lassen sich unschwer beobachten und genau registrieren, bakteriologische Feststellungen können 40 Jahre nach Veröffentlichung der grundlegenden Arbeitsmethode keine Schwierigkeiten mehr machen, ebensowenig dürfte man diese von der histologischen Untersuchung erwarten, von der ja pessimistische Beurteiler schon gesagt haben, daß die letzten Möglich-



keiten mikroskopischer Gewebserforschung bereits in erschreckende Nähe gerückt sind.

Der Versuch, die Ergebnisse der Histologie unter Berücksichtigung derartiger Gesichtspunkte einzuschätzen, mag hier und da seinen Verteidiger finden; ihr wahrer Wert wird darunter kaum beeinträchtigt werden können.

Die bleibende Bedeutung histologischer Forschung ist aber auch bereits unter Bedingungen festgestellt worden, wo die eine oder andere der oben angedeuteten Voraussetzungen noch nicht erfüllt werden konnte. Ich denke hier vor allem an die Untersuchungen der letzten Jahre zur Klärung feinster Gewebsveränderungen, wie sie z. B. in den Arbeiten Eugen Fraenkels über die Fleckfieberroseolen bekannt geworden sind. Es mag zugegeben werden, daß derartige Erfolge vielfach erst auf Umwegen erreicht worden sind. Fraenkel ging z. B. von der Absicht aus, das Fleckfiebervirus in der erkrankten Haut aufzufinden und bediente sich dazu eines Verfahrens, das ihm bei der mikroskopischen Prüfung von Roseolen beim Typhus abdominalis gute Dienste geleistet hatte. Wenn auch dieses mehr in das Gebiet bakteriologischer Forschung gehört, so sehe ich mich doch veranlaßt, bereits hier kurz darauf hinzuweisen, da es mir geeignet erscheint, auch zur Aufklärung der uns hier beschäftigenden Fragen beizutragen. — Das noch lebend warme, ohne Lokalanästhesie entfernte Hautstückchen, dessen Grund und Ränder zur Entfernung etwaiger Verunreinigungen abgetragen waren, wurde sofort in Bouillon geworfen und während 20 Stunden bei 37 Grad im Thermostaten gelassen. Es wurde dann unter strömendem Wasser einige Stunden gespült und danach in Müller-Formol und reiner Müllerscher Lösung und, nach nochmaligem Spülen, in steigendem Alkohol fixiert. Fraenkels Hoffnung, auf diese Weise das Virus in der erkrankten Haut aufzufinden, wurde nicht erfüllt, dagegen gelang es ihm, über die der Fleckfieberroseole zugrunde liegenden anatomischen Vorgänge Aufklärung zu erhalten. Seine Ergebnisse wurden in der Folgezeit von vielen Nachuntersuchern bestätigt und ermöglichen es heute, bei der Differentialdiagnose zwischen Fleckfieber und Darmtyphus eine Entscheidung in der einen oder anderen Richtung zu fällen.

Meine eigenen, in dieser Hinsicht begonnenen Untersuchungen zur Klärung der Ätiologie der zur Besprechung stehenden exsudativen Erytheme haben ein eindeutiges Ergebnis noch nicht gezeitigt und muß ich daher hier von einer weiteren Mitteilung absehen.

Die Fraenkelsche Entdeckung mag aber immerhin als erneuter Beweis dafür dienen, daß auch weiterhin von exakter histologischer Forschung Fortschritte zu erwarten sind. Sie mag als Beweis dafür dienen, daß es auch ohne Unterlagen von seiten des Klinikers oder des Bakteriologen dem Histologen möglich sein kann, lediglich auf Grund



von Gewebsveränderungen zu wissenschaftlich brauchbaren Ergebnissen zu gelangen; für mich war sie außerdem ein Anreiz, erneut an die Bearbeitung eines Gebietes in der Dermatologie heranzugehen, das wegen seiner Undankbarkeit seit längerer Zeit verlassen ist, an das Kapitel der polymorphen exsudativen Erytheme, insbesondere an das Erythema exsudativum multiforme und das Erythema nodosum.

Die vorzüglich an und in nächster Nähe der Blutgefäße im Papillarkörper, Cutis und Subcutis sich abspiegelnden Veränderungen, wie wir sie bei den echten metastatischen Dermatosen — als deren Prototyp die staphylogene bezw. streptogene metastatische Dermatose angesehen werden darf — kennengelernt haben, legten mir den Gedanken nahe, durch vergleichende Untersuchungen der Gewebs- und insbesondere der Gefäßveränderungen einen Anhalt für Ursache und Entstehung jener exsudativen Dermatosen unbekannten Herkommens zu gewinnen. Ist auf diesem Wege auch nur eine einseitige Beleuchtung der in Frage kommenden ungeklärten Verhältnisse möglich, so erschien mir diese immerhin noch besser wie gar keine auf einem Gebiete, von dem ein so erfahrener Dermato-Histologe wie Kyrle[52a]) noch neuerdings sagen mußte: „Es gehört die Untersuchung akuter Exantheme, vielleicht ausschließlich der Variola und einiger septischer Exantheme, zu den unbefriedigendsten Kapiteln der Dermato-Histologie; irgendwie Spezifisches, oder für das bessere Verständnis der Klinik Förderndes ist hierbei in der überwiegenden Zahl von Fällen nicht zu finden; leichte Hyperämie, perivasculäre Rundzelleninfiltrationen verschiedener Intensität, eventuell ödematöse Durchtränkung des Gewebes und ähnliches trifft man als gewöhnlichen Befund, ob nun eine Efflorescenz beispielsweise von Morbillen, von Erythema multiforme oder von Typhus abdominalis zur Untersuchung vorliegt. Es ist ja durchaus bekannt, daß man diesbezüglich mit irgendwelchen spezifischen Veränderungen nicht rechnen darf, und daß deshalb die anatomische Untersuchung in allen diesen Fällen von vornherein weder als diagnostisches Hilfsmittel noch als unterstützendes Moment für das volle Verstehen der exanthematischen Erscheinungen in Betracht kommt."

Aus den gleichen Erwägungen heraus glaubte ich auf umfangreiche Literaturangaben an dieser Stelle verzichten zu dürfen[1]), da einmal die histologischen Veränderungen bei den in Rede stehenden Dermatosen grundsätzlich hinreichend geklärt schienen, und zum andern für die Klärung der mich beschäftigenden Fragen aus ihnen keine weitere Förderung erwartet werden konnte.

Ich habe meine Untersuchungen an einer Reihe von 12 Fällen des Erythema exsudativum multiforme und Erythema nodosum

[1]) Diesbezügliche umfassende kritische Zusammenstellungen s. Jadassohn (l. c.) und Veiel[90a]). Grundlegend sind die Beobachtungen Hebras (l. c.).



— die sämtlich dem Material der Universitätshautklinik Heidelberg entstammen — ausgeführt, und zwar gerade an solchen, wo es trotz aller Bemühungen nicht gelungen war, bakteriologisch oder histologisch ein Contagium vivum als Erreger festzustellen. Da die grundlegenden histologischen Veränderungen in allen Fällen die gleichen waren, kann ich mich hier mit der eingehenden Schilderung von je 3 Fällen der beiden Krankheitsgruppen begnügen, zumal ich solche Krankengeschichten auszusuchen bemüht war, die von der Vorgeschichte und der zeitlichen Aufeinanderfolge der Veränderungen ein treffend kennzeichnendes Bild liefern.

I. Erythema exsudativum multiforme.

Zur Kasuistik.

Fall 1. M. R. (Nr. 801/19.)

Eine 40jährige Fabrikarbeitersfrau erkrankte 4 Tage vor der Krankenhausaufnahme, ohne daß sie eine besondere Ursache für die Erkrankung angeben kann; insbesondere ist eine Halsentzündung oder „Erkältung" nicht vorhanden gewesen, wohl aber hatte die Frau sich die letzten Tage matt und abgeschlagen gefühlt. — Morgens beim Aufstehen bemerkte sie an beiden Vorderarmen rote Flecke, denen sie zunächst kein Gewicht beilegte. Da die Flecke jedoch im Laufe der nächsten Tage größer wurden und sich außerdem ein leichtes Brennen an den Händen und Armen bemerkbar machte, suchte die Kranke die Klinik auf.

Aufnahmebefund: Familienanamnese ergibt nichts Besonderes. Frau R. ist seit 18 Jahren verheiratet, ihr Mann sowie ihre 4 Kinder sind gesund, die Geburten stets gut verlaufen, sie selbst hat wesentliche Erkrankungen nicht durchgemacht; nur seien Flecke, wie sie heute bestehen, auch im letzten Frühjahr einmal aufgetreten, aber bald wieder von selbst vergangen.

Es handelt sich um eine kräftige Person mit gut entwickelter Muskulatur und starkem Knochenbau bei nur schwachem Fettpolster. Die inneren Organe zeigen keinen krankhaften Befund, insbesondere sind am Herzen Geräusche irgendwelcher Art nicht festzustellen. Keine Leber- und Milzschwellung. Temperatur 37,2° (Achselhöhle).

Hautbefund: Auf den Streckseiten beider Arme, besonders auf den Unterarmen und den Handrücken sieht man eine Anzahl linsen- bis pfennigstückgroßer Flecke von rötlichblauer Farbe, die mäßig über das Niveau der umgebenden Haut hervorragen. Diese selbst ist nicht verändert und scharf gegen den wallartig erhabenen Rand der Exanthemflecke abgesetzt. Zwischen den mehr hellroten, wegdrückbaren, linsengroßen Efflorescenzen finden sich vereinzelte größere, von mehr bläulich lividem Farbenton. Dieser läßt sich nicht mehr völlig fortdrücken, es bleibt vielmehr eine braunrote Verfärbung der tieferen Hautschichten zurück. Bläschen und blasenartige Efflorescenzen sind nicht vorhanden, ebenso Drüsenschwellungen nicht festzustellen. An der Haut des übrigen Körpers, sowie an den Schleimhäuten normaler Befund.

Urin frei von Eiweiß und Zucker, keine Formelemente, spezifisches Gewicht 1015. Die Untersuchung der zelligen Elemente der Blutes hat folgendes Ergebnis: 6500 Leukocyten im cmm; 23% Lymphocyten, 74% polynucleäre Leukocyten, 1% Übergangsformen, 2% eosinophile Leukocyten.

Krankheitsverlauf: Die Kranke erhielt 3mal 1,0 g Aspirin täglich und mußte zunächst Bettruhe einhalten. Vorher wurden ihr noch mittels Rekord-



spritze 10 ccm Blut steril aus der Armvene entnommen und auf 2 Agar- und 1 Bouillonröhrchen verteilt bzw. zu Platten in Petrischalen gegossen. Ebenso wurde mit dem aspirierten Blut aus einer Hauteffloreseenz verfahren. Sämtliche Nährböden blieben steril.

Zwecks histologischer Untersuchung wurde eine der etwa 3 Tage bestehenden kleinen Efflorescenzen unter Lokalanästhesie excidiert.

Das Exanthem ging in den nächsten Tagen wieder zurück, neue Schübe traten nicht auf. Es sei noch erwähnt, daß an den Schleimhäuten sowie an den Conjunctiven Veränderungen nicht festgestellt wurden.

Die Frau konnte nach 8 Tagen geheilt aus der Beobachtung entlassen werden.

Histologischer Befund: Der durch die Biopsie gewonnene erythematopapulöse Herd wurde in Paraffin eingebettet und z. T. in horizontale Serienschnitte zerlegt. Diese wurden mit polychromem Methylenblau, nach Gram, nach Weigert, sowie mit saurem und neutralem Orcein gefärbt. Um es gleich vorwegzunehmen, sei festgestellt, daß irgendwelche Erreger mikrobiotischer Natur in den durchforschten Präparaten trotz des gerade hierauf verwandten besonderen Eifers nicht festzustellen waren.

Die obersten Epidermislagen zeigen keine Veränderungen. Hingegen findet sich in der Stachelschicht, in einem umschriebenen Bezirk ein ziemlich stark ausgeprägtes Ödem. Ihre untersten Zellagen sind durch ein Exsudat auseinandergedrängt und durch dieses intercelluläre Ödem — denn um ein solches handelt es sich — treten die einzelnen Zellen mit ihrem Stachelgürtel sehr klar und plastisch hervor. Neben diesem intercellulären findet sich hier und da eine Andeutung zur Bildung eines intracellulären Ödems mit Schwellung und Vakuolisierung des Epithelprotoplasmas. An manchen Stellen ist es direkt zur Bildung kleinster intradermaler Vesiculae gekommen. An einzelnen noch erhaltenen, aber durch das intercelluläre Ödem auseinander gezogenen Intercellularbrücken läßt sich der ehemalige Zusammenhang der einzelnen Zellen noch gut erkennen.

In den durchmusterten Präparaten ist eine Zellinfiltration der Epidermis im Sinne von Leukocyteneinwanderungen nicht festzustellen, auch fehlt ein Hinweis auf über die Norm hinausgehende proliferative Vorgänge in Form von Kernteilungsfiguren völlig.

Dem Ödem der Stachelschicht und der Basalzellschicht entspricht im Papillarkörper eine sehr starke Erweiterung der Gefäße. Diese sind, allerdings nicht übermäßig reichlich, mit Leukocyten angefüllt. Die Schwellung der Gefäßendothelien wird meist völlig vermißt, wo sie aber vorhanden, ist sie nur sehr schwach ausgeprägt. Auch die Zellinfiltration um die Gefäße ist nur sehr gering entwickelt; sie besteht vorwiegend aus Rundzellen, während die Leukocyten diesen gegenüber an Zahl erheblich zurücktreten.

In den obersten Cutislagen entsprechen den Veränderungen in Epidermis und Papillarkörper — die sich dort auf kleine und kleinste Herde beschränken — stärkere perivasculäre Infiltrate. Demgegenüber erscheint die Erweiterung der Gefäße nicht so stark ausgesprochen wie im Papillarkörper. Auf manchen Schnitten läßt sich eine ziemliche Ausdehnung dieser perivasculären Infiltrate feststellen. In solchen Herden treten dann auch mehr Leukocyten in den Infiltraten auf, und die Schwellung der Capillarendothelien ist stärker ausgesprochen. Diese perivasculären Infiltrate scheinen an Stellen, wo es zur Gabelung zweier Gefäße gekommen ist, mächtiger ausgebildet als im Verlauf der Gefäße selbst, wo sie an Ausdehnung abnehmen; auch die Endothelschwellung scheint an solchen Gefäßverzweigungsstellen stärker ausgesprochen zu sein. Auf Horizontalschnitten läßt sich bei Durchsicht mehrerer aufeinanderfolgender Präparate ein gewisser Gegensatz zwischen perivasculärer Zellinfiltration und Gefäßerweiterung fest-



stellen: einer stärkeren Gefäßinfiltration entspricht eine geringere Erweiterung des Gefäßes und umgekehrt sieht man vielfach stärker erweiterte Gefäße, die nur von einem sehr dünnen oder gar keinem nennenswerten Zellmantel umgeben sind. Im großen ganzen hält sich überhaupt die perivasculäre Zellinfiltration in bescheideren Grenzen und tritt z. B. hinter Veränderungen, wie wir sie bei den echten metastatischen, namentlich den staphylogenen Dermatosen zu sehen gewohnt sind, völlig zurück.

An nach Weigert auf elastische Fasern gefärbten Präparaten läßt sich feststellen, daß jene perivasculären Infiltrate sich vorzüglich auf Venen und Capillaren beschränken, während die Arterien — wie sich an über mehrere Schnittreihen verfolgten Horizontalschnitten feststellen läßt — fast völlig frei davon sind. Die Arterien beteiligen sich vielmehr an dem Prozeß lediglich durch ihre starke Endothelschwellung.

Das elastische und kollagene Gewebe ist durch das auch im Papillarkörper und in der Cutis vorhandene Ödem aufgelockert und auseinandergedrängt.

In den tieferen Cutisschichten lassen sich die eben beschriebenen Gefäßveränderungen nicht mehr feststellen, insbesondere ist die Umgebung der Talgdrüsen, der Haarbälge und der Schweißdrüsen völlig frei von Veränderungen irgendwelcher Art.

Der vorliegende Fall wurde klinisch als zur Krankheitsgruppe des Erythema exsudativum multiforme gehörig betrachtet, und zwar als Erythema papulatum, das ja vielfach als einleitendes Exanthem zu dem von Hebra aufgestellten Typ des Erythema exsudativum multiforme beobachtet wurde. Ohne besonders ausgesprochene Prodromalerscheinungen kam es nach einige Tage dauernder allgemeiner Abgeschlagenheit zum Auftreten eines maculo-papulösen Exanthems auf beiden Vorderarmen und Handrücken, das auf Bettruhe und Aspirin in kurzer Zeit abheilte. Ein Rezidiv trat nicht ein, bakteriologische Kulturversuche aus Venenblut und Efflorescenzeninhalt waren negativ. Histologisch handelte es sich, kurz zusammengefaßt, um ein Ödem der unteren Epidermislagen sowie des Papillarkörpers und der obersten Schichten der Cutis mit gleichzeitiger Beteiligung des Gefäßsystems im Sinne von Erweiterung und perivasculären Infiltraten, welch letztere sich allerdings meist in mäßigen Grenzen hielten.

Fall 2. M. R. (Nr. 1009/19.)

20jähriges Mädchen. Familienanamnese ohne Besonderheiten. In der Kindheit Scharlach, Keuchhusten und Diphtherie. Die Patientin war vor zwei Monaten bereits einmal mit allgemeinem Schwächegefühl erkrankt; damals wurde vom Arzte eine „Nierenreizung" festgestellt, die mit dem Auftreten geringer Eiweißmengen einherging. Noch während des Bestehens der Albuminurie stellten sich Schmerzen im Kreuz und hohes Fieber ein. Am nächsten Tage hatte sich ein roter Ausschlag entwickelt, der vor allem an den Armen und Beinen in Form kleiner roter, etwas erhabener Flecke aufgetreten war. Nach 10 Tagen war die Krankheit abgeheilt. Auf der Haut blieben Veränderungen nicht zurück. Genauere Angaben über die Dermatose, insbesondere über die Diagnose des behandelnden Arztes konnte die Kranke nicht machen; der Arzt habe lediglich gesagt, die Krankheit käme wahrscheinlich von einer „Erkältung" her.

Drei Tage vor der Krankenhausaufnahme hatte sich die Patientin bereits nicht recht wohl gefühlt, sie war aber ihrer Beschäftigung nachgegangen. Vor 2 Tagen bekam sie mittags Schüttelfrost, Gefühl von Übelkeit und Abgeschlagenheit und mußte sich wegen starker Schwäche zu Bett legen. Sie hatte Fieber. Gleichzeitig hatte sich an den Armen ein roter Ausschlag gezeigt, der alsbald intensiv entzündlich rot wurde und auch auf die Beine überging. Die Kranke klagte über starkes Brennen und Jucken auf der ganzen Haut und über ziehende



Schmerzen durch den ganzen Körper, die besonders an den Ellenbogen und Kniegelenken sehr ausgeprägt waren.

Aufnahmebefund: Die Kranke ist eine großgewachsene, gesund aussehende Person mit schlankem Knochenbau und schmächtiger Muskulatur bei mäßigem Fettpolster. Die Haut der schwarzhaarigen Kranken zeigt ein intensiv dunkelbraunes Kolorit. Durch diese braune Eigenfarbe der Haut schimmert das vorhandene Exanthem in eigenartig roter Farbe hindurch. Dieses Exanthem ist besonders an den Streckseiten der oberen Extremitäten aufgetreten. Hier finden sich teils disseminiert stehende, teils konfluierende linsen- bis fünfmarkstückgroße Herde von hellroter Farbe, die an den Streckseiten beider Oberarme zu einem einzigen großen Erythemfleck zusammengeflossen sind. An den Rändern dieser großen Herde und in ihrer Umgebung läßt sich noch deutlich die ursprüngliche Kreisform der Efflorescenzen erkennen. Diese sind deutlich über die umgebende Haut erhaben und erinnern vielfach direkt an urticarielle Eruptionen. Die nächste Umgebung der Flecke ist blasser als die normale Haut.

An den Unterarmen sind ebenfalls diese intensiv rotgefärbten, etwas erhabenen Efflorescenzen feststellbar, die disseminiert stehend, über die Streckseiten unregelmäßig verteilt sind und meist Linsengröße erreichen. An den distalen Teilen der Unterarme, sowie auf den Dorsalseiten der Hände und einzelner Finger finden sich neben den rotgefärbten Einzelherden stecknadelkopf- bis linsengroße Bläschen mit hellem Inhalt. Diese Bläschen sind deutlich prominent und prall gespannt.

Die Oberschenkel und auch die Unterschenkel, die letzteren besonders unterhalb der Knie, sind intensiv rot gefärbt. Bei näherem Zusehen erkennt man, daß die auf den ersten Blick scheinbar gleichmäßige Rötung sich aus einer Unzahl kleiner und kleinster Einzelefflorescenzen zusammensetzt, die etwas über das Hautniveau erhaben sind und deren rote Farbenkomponente auf Druck deutlich abblaßt.

Von dem übrigen Hautbefunde erscheint noch bemerkenswert, daß der Rumpf — sowohl Brust wie Bauch und Rücken — an den Veränderungen kaum beteiligt war; dagegen waren im Gesicht einzelne disseminiert stehende, meist linsengroße erythematopapulöse Efflorescenzen festzustellen.

An beiden Augen bestand sehr starke Conjunctivitis.

Die inneren Organe, insbesondere Herz und Lunge, zeigten keine objektiv wahrnehmbaren Veränderungen. Die Leber war nicht vergrößert. Die Milz war unterm Rippenbogen deutlich palpabel, also sicherlich über die Norm vergrößert. Die Kranke machte einen benommenen Eindruck und klagte besonders über starke Kopfschmerzen.

Die Temperatur betrug bei der Krankenhausaufnahme 39,8°, der Puls 120 Schläge i. d. Minute. Der Urin gab bei Prüfung auf Eiweiß mittels Kochprobe eine leichte Trübung, im Albuminometer jedoch keine nennenswerte Eiweißmenge. Er enthielt keine Formelemente, hatte eine dunkle Farbe; das spez. Gew. betrug 1020.

Eine Blutuntersuchung ergab: 5800 Leukocyten im cmm, davon 28% Lymphocyten, 71% polynucleäre Leukocyten und 1% Eosinophile.

Zur bakteriologischen Untersuchung wurden aus der Armvene 10 ccm Blut steril entnommen und sofort auf Bouillon bzw. Agarröhrchen verteilt und die letzteren in Petrischalen zu Platten ausgegossen. Diese blieben steril; ebenso hatten Kulturversuche mit Bläschen- bzw. dem Inhalt der erythemato-papulösen Efflorescenzen kein positives Ergebnis.

Zur mikroskopischen Untersuchung mußte aus äußeren Gründen leider von einer Biopsie an dem Handrücken — wo die bläschenartigen Efflorescenzen saßen — abgesehen werden, und ich mich auf eine Papel von der Außenseite der



rechten Kniegegend beschränken. Das excidierte Stückchen wurde in Paraffin eingebettet und in Serienschnitte zerlegt.

Krankheitsverlauf: Die Temperatur ging bereits am Abend unter starkem Schweißausbruch auf 37,8° zurück, um am nächsten Tage auf 36,5° abzusinken und nicht mehr über die Norm hinaus zu gehen. Die Kranke hatte von ihrem Eintritt ins Krankenhaus an täglich 3 g Aspirin erhalten. Nach Absinken der Temperatur fühlte sie sich wohl. Der Urin ergab am dritten Tage der Krankenhausbehandlung mittels Kochprobe keine Trübung mehr, das spez. Gew. betrug 1018.

Das Exanthem hatte einen blauroten Farbenton angenommen, die urticarielle Komponente war geschwunden. Im Laufe der nächsten Tage blaßte der Hautausschlag völlig ab, und die Kranke macht eine ungestörte Rekonvaleszenz durch.

Histologischer Befund: Die Epidermis erscheint bei schwacher Vergrößerung entsprechend dem klinisch als Papel imponierenden Anteil in ihrer Gesamtflächendausdehnung verbreitert; bei stärkerer Vergrößerung zeigt sich, daß diese Verbreiterung nicht auf einer Zunahme der zelligen Bestandteile, sondern auf einem in der Hauptsache intracellulären Ödem der Stachelzellen und des Stratum basale beruht. Im übrigen zeigt die Epidermis keinerlei Veränderungen, insbesondere keine Einwanderung von Leukocyten.

Der Papillarkörper zeigt an den entsprechenden Stellen ein Ödem geringen Grades mit Auseinanderdrängung des elastischen und kollagenen Gewebes. Ferner findet sich hier eine an manchen Stellen stärkere Erweiterung der Capillaren und Venen, deren Lumen oftmals strotzend mit Blut gefüllt ist.

Eine strenge Scheidung zwischen den Veränderungen im Papillarkörper und in der Cutis läßt sich insoweit nicht restlos durchführen, als in beiden Gefäßveränderungen vorhanden sind, die aus dem einen Gebiet in das andere übergreifen. Es handelt sich um Erweiterung der Gefäße und um perivasculäre Infiltration. Eine Vermehrung der fixen Bindegewebszellen in der Nähe dieser Infiltrate ist kaum festzustellen, dagegen beteiligen sich die Gefäßwandzellen, vor allem die der Adventitia an der Bildung dieser perivasculären Infiltrate. Außerdem lassen sich in ihnen noch Rundzellen feststellen, während polynucleäre Leukocyten in den oberen Cutislagen nur vereinzelt zu finden sind und Plasmazellen völlig fehlen. Gewebsmastzellen sind vorhanden, jedoch nicht in einer die Norm übersteigenden Anzahl. Die Schwellung der Capillarendothelien ist im großen ganzen nicht sehr ausgesprochen; auch in den Gefäßen mit bereits differenzierter Wandung ist diese Schwellung der Endothelien nur gering. In den erweiterten Gefäßen fällt eine reichliche Ansammlung von Leukocyten auf. Dies ist besonders in den unteren Cutislagen der Fall, wo sie oft das Lumen völlig ausfüllen.

Die Anhangsgebilde der Haut zeigen keine besonderen Veränderungen.

Der vorliegende Fall kann als ein Schulbeispiel für die mit Fieber einhergehende Form des Erythema exsudativum multiforme angesehen werden, die gleichzeitig durch eine starke Conjunctivitis kompliziert ist. Derartige Conjunctivi iden sind von Hebra zwar nicht erwähnt worden, aber von mehreren Autoren aufgeführt. Ich nenne nur Lipp, Riegler, Fuchs. Während der Epidemie, die von Dühring in Konstantinopel zu beobachten Gelegenheit hatte, litten mehr als drei Viertel der Patienten an dieser Conjunctivitis.

Unser Fall ist charakterisiert durch ein unter hohem Fieber auftretendes, mit allen Zeichen der Allgemeininfektion vergesellschaftetes erythemato-papulöses Exanthem, dem histologisch eine sehr starke Erweiterung der Blutgefäße, eine perivasculäre Zellinfiltration in der Cutis und als besonders erwähnenswert ein Ödem der untersten Epidermisschichten entspricht.

Fall 3. Pf. J. (Nr. 1019/19.)

24 jähriger Zimmermann, der am 3. Mai aufgenommen wurde.

Klinische Diagnose: Eryth. exs. mult. Aus der Krankengeschichte: Die Vorgeschichte ergibt, daß Pf. nie ernstlich krank gewesen ist. Er war Soldat und hat den Krieg mitgemacht. In den letzten Jahren litt er öfters an rheumatischen Beschwerden, die er jedoch den ungünstigen Wettereinflüssen während des Krieges zur Last legt. Im November 1918, als er gerade vom Militär entlassen war, bekam er einen rotfleckigen Ausschlag. Nach Angabe des Arztes sei es Krätze gewesen, die jedoch erst nach einem Vierteljahr geheilt wäre. Am 29. April bekam der Patient an der Streckseite des rechten Unterarmes kleine Bläschen, die sich schnell vergrößerten und von einem entzündlich geröteten Hof umgeben waren. Diese Erscheinungen traten unter Beschwerden im Kreuz und Schmerzen im ganzen Körper auf. Gleichzeitig bestand allgemeines Müdigkeitsgefühl und Abgeschlagensein in den Beinen, sowie leichtes Frösteln, so daß der Kranke sich zu Bett legen mußte. Am nächsten Tage waren solche Bläschen auch im Gesicht und an den Beinen aufgetreten. Da einige dieser Bläschen im Gesicht in der Mitte eine Delle zeigten, und der Patient in einem Ort beheimatet war, wo wiederholt echte Pocken aufgetreten waren, wurde er vom Arzt wegen Pockenverdachts in die Hautklinik eingewiesen, wo obige Diagnose gestellt wurde.

Aufnahmebefund: Pf. ist ein großer kräftiger Mann in mäßigem Ernährungszustande. Die inneren Organe weisen keine Besonderheiten auf. Die Temperatur ist normal, der Urin frei von Eiweiß und Zucker.

Hautbefund: Auf der Streckseite des rechten Unterarms finden sich dicht beieinanderliegend mehrere Bläschen mit serösem Inhalt. Diese Bläschen sind von einem entzündlichen Hof umgeben, der nach der gesunden Haut zu scharf abgegrenzt ist. Ebenfalls am rechten Unterarm mehrere runde, etwa linsengroße Knötchen von hochroter Farbe und gegen die Umgebung scharf abgesetzt. Gleichartige Efflorescenzen an der Streckseite des linken Unterarmes, an der Stirn, am rechten und linken Knie und rechten Fuß. Die Bläschen zeigen teilweise, namentlich an der Stirn, eine leichte Delle oder ein kleines bräunliches Schüppchen.

Die Mundschleimhaut ist ebenfalls von mehreren Bläschen befallen.

Krankheitsverlauf: Unter Bettruhe und Natr. salicyl. heilt die Affektion in wenigen Tagen ab, ohne daß neue Efflorescenzen aufgetreten sind. Der Kranke wird 8 Tage später auf eigenen Wunsch nach Hause entlassen.

Wenige Tage danach muß der Kranke wiederaufgenommen werden, da sich ein neuer Schub des Exanthems eingestellt hat. An den Streckseiten beider Arme und — wenn auch in geringerer Intensität — beider Beine waren über Nacht eine Reihe linsen- bis erbsengroßer hochroter Papeln aufgetreten, von denen einige im Zentrum bereits deutlich eine beginnende Blasenbildung zeigten.

Sofort vorgenommene Aussaat des steril entnommenen Armvenenblutes auf Bouillon- und Agarröhrchen hatte ein negatives Ergebnis. Eine der frisch aufgetretenen Papeln wurde zur mikroskopischen Untersuchung unter Lokalanästhesie exstirpiert.

Der Urin ist frei von Eiweiß und Zucker, die Temperatur normal, die inneren Organe ohne Besonderheiten. Eine Blutuntersuchung ergibt 5600 Leukocyten, darunter 22% Lymphocyten, 76% polynucleäre Leukocyten, 2% Eosinophile.

Am nächsten Morgen hatten sich an beiden Unterarmen, insbesondere in der Ellenbogengegend eine Reihe flacher erbsen- bis markstückgroßer Bläschen und Blasen mit wasserhellem Inhalt gebildet. An einzelnen Efflorescenzen konnte man ein peripheres Fortschreiten der Hautveränderungen beobachten, während im Zentrum zunächst ein Rückgang festzustellen war. Am Nachmittage tauchten



in den zentralen, scheinbar in Abheilung begriffenen Partien neue Bläschen auf, wodurch sich das als Herpes iris bekannte Krankheitsbild entwickelte.

Von diesen bläschenartigen Efflorescenzen wurde ebenfalls eine zur histologischen Untersuchung excidiert; desgleichen einige Tage später eine längere Zeit bestehende Efflorescenz, so daß es in diesem Falle möglich war, an einem Kranken den Prozeß in seinem ganzen Verlaufe, seinen Beginn als Erythema papulatum, den Höhepunkt als Erythema exs. vesic. und sein schließliches Abklingen im histologischen Bilde festzuhalten.

Aus dem Krankheitsverlauf wäre im übrigen noch zu erwähnen, daß dieses zweite Mal die einzelnen Veränderungen viel länger bestehen blieben, und weniger Neigung zur spontanen Rückbildung zeigten. Einige der Blasen nahmen in den ersten Tagen nach ihrem Auftreten noch an Ausdehnung zu, es kam zum Einreißen und schließlich zum Abstoßen der Blasendecke. Der Blasengrund lag dann als ödematöse, spiegelnd rote Fläche frei zutage, vielfach war er auch von lamellösen Krusten bedeckt. Die Überhäutung dieser Defekte ging nur langsam vor sich. Weitere Exanthemschübe traten dann nicht mehr auf. Nach etwa 14 Tagen bis 3 Wochen waren die Efflorescenzen geschwunden, die meisten, ohne irgendeine Veränderung an der Hautdecke zu hinterlassen; nur blieb über den befallenen Stellen vereinzelt eine leichte Pigmentation zurück, zu der sich an einigen umschriebenen Herden noch eine zarte Schuppung der Epidermis hinzugesellte. Ein weiterer Rückfall trat nicht ein.

Die Erkrankung hatte den Patienten erheblich mitgenommen. Auf alle Fälle mehr, als man dies sonst im allgemeinen zu sehen gewohnt ist. Neben der verhältnismäßig langen Dauer der Erkrankung mag auch der Umstand hierzu beigetragen haben, daß es sich um einen unterernährten, durch die vorausgegangenen Kriegsstrapazen geschwächten Organismus gehandelt hat.

Histologischer Befund: Die mikroskopische Untersuchung der excidierten Hautstückchen hatte folgendes Ergebnis:

1. Seit 24 Stunden bestehende Papel.

Die Epidermis ist nicht verändert. Die Epithelzapfen stehen relativ gleichmäßig auseinander, sie sind mit einer gewissen Regelmäßigkeit entwickelt und reichen gleich weit in die Tiefe des Papillarkörpers hinab. Mit Ölimmersion bemerkt man lediglich ein leichtes Ödem der Basalzellenschicht von inter- und intracellulärer Natur. Einwanderung von Leukocyten ist nicht festzustellen.

Dementsprechend sind auch die Veränderungen im Papillarkörper nur gering. Meist ist er von normaler Struktur; auch dort, wo es zur Entwicklung eines Ödems gekommen ist, hält sich dieses in mäßigen Grenzen. Demgemäß ist die Deformierung und Abflachung des Papillarkörpers nur wenig stark ausgebildet. Größere Zellanhäufungen — meist Rundzellen und gequollene Bindegewebszellen, vereinzelte Leukocyten — finden sich nur an vereinzelten Stellen vor und verlaufen hier entlang den Gefäßen des Papillarkörpers und der oberen Cutis. Die Capillaren sind meist nur wenig erweitert. Vereinzelt sieht man ein stärkeres Gefäßlumen. Die Endothelschwellung ist nur mäßigen Grades, sie scheint in den Arterien stärker ausgeprägt wie in den Venen und Capillaren. In diesen schmächtig ausgebildeten perivasculären Infiltraten treten die polynucleären Leukocyten an Zahl hinter den Rundzellen und den Abkömmlingen der adventitiellen Zellen zurück.

Das kollagene und elastische Gewebe zeigt in dem ödematös veränderten Bezirk eine Andeutung zur Aufquellung, diese hält sich aber in bescheidenen Grenzen.

Die Anhangsgebilde der Haut sind frei von Veränderungen, desgleichen die Umgebung der Talg- und Schweißdrüsen.

2. Ganz frische etwa 12 Stunden bestehende Blasen.



Die Veränderungen sind charakterisiert durch das Auftreten echter intradermaler Blasen. Die Blasendecke wird gebildet auf ihrem Gipfel durch die gesamte Hornschicht, an ihren Seiten durch deren obere größere Hälfte. Das Stratum lucidum zusammen mit dem Stratum corneum ist an manchen Stellen zu einem intrabullösen Netzwerk ausgezogen, dessen einzelne Fäden von der Blasendecke zum Boden herabziehen. Dieser wird von dem Stratum granulosum, das an manchen Stellen durch Epithelproliferation erheblich über die Norm vergrößert ist, und dem Stratum spinosum gebildet, welches ähnliche Veränderungen zeigt. Zwischen die einzelnen Maschen des Netzes sieht man Kernreste der Zellen des Stratum granulosum eingelagert, daneben auch noch einige erhaltene Zellen und nur ganz vereinzelte Leukocyten.

Das Stratum granulosum und Stratum spinosum sind gekennzeichnet durch die eben schon angeführte Epithelproliferation sowie ein inter- und intracelluläres Ödem, das im Stratum germinativum vorwiegend als intracelluläres Ödem auftritt und hier zu richtiger Vacuolenbildung in den einzelnen Zellen geführt hat. Am mit polychromem Methylenblau gefärbten Präparat tritt dieser Gegensatz des hellblauen inter- und intracellulären Ödems gegenüber dem kompakten Dunkelblau der übrigen Epidermis besonders deutlich hervor.

Die Epidermis selbst ist im ganzen Bereich der Veränderungen abgeflacht, die Retezapfen sind teils verstrichen, teils zu kurzen, dann stumpfen oder längeren, dann spitzen, schmalen Leisten ausgezogen. Diese letzteren Veränderungen leiten hinüber zu denen des Papillarkörpers, der durch ein starkes Ödem ausgezeichnet ist. Die einzelnen Papillen sind in mehr oder weniger breite, z. T. nach oben leicht abgerundete, z. T. völlig verstrichene Gebilde umgewandelt. Innerhalb der Papillen sind die Capillaren außerordentlich stark verbreitert; ihr Lumen ist z. T. mit Erythrocyten prall gefüllt, weiße Blutkörperchen sind demgegenüber nur in geringer Menge festzustellen. Unter diesen überwiegen die rundkernigen bei weitem über die polynucleären Leukocyten. Im Gegensatz zu dieser starken Erweiterung der Capillaren steht eine kaum vorhandene Schwellung der Capillarendothelien, welche in den kleinsten Capillaren immer noch stärker erscheint als in den größeren Gefäßen.

Die perivasculäre Zellinfiltration ist im Vergleich zu der Erweiterung der Capillaren nicht sehr stark ausgesprochen. Auffallend ist in diesen Infiltraten das nahezu völlige Fehlen von polynucleären Leukocyten. Das Gewebe der elastischen Fasern hat im ganzen kaum gelitten, nur fällt eine gewisse Streckung der Fasern auf. Der ganze Papillarkörper ist im übrigen von entzündlichen Zellformen, vorwiegend Rundzellen, durchsetzt.

In der Cutis treten die Veränderungen nur in den oberen Schichten und hier lediglich als ausgedehnte perivasculäre Infiltrate auf, während die Erweiterung der Gefäße zurücktritt. Nur in dem Bezirk, der direkt dem Gipfel der Blasenbildung entspricht, ist auch in der Cutis die Gefäßerweiterung stärker ausgesprochen. Die Endothelien sind hier stärker geschwollen, das perivasculäre Infiltrat ist mächtiger ausgebildet. Daneben finden sich auf entzündliche Prozesse hinweisende Veränderungen in der übrigen Cutis kaum vor. Lediglich hier und da eine Zellansammlung. Nach der tieferen Cutis hin nehmen die perivasculären Infiltrate erheblich an Zahl und Ausdehnung ab. An Weigertschen Elastica-Präparaten läßt sich feststellen, daß die perivasculäre Infiltration vorzüglich die Capillaren und die Venen umgibt, während sie an den Arterien zurücktritt. Diese beteiligen sich lediglich durch stärkere Endothelschwellung an dem Prozeß.

Leider ist das durch die Bi psie gewonnene Material nicht so tief ausgeschnitten, daß ein Urteil über das Verhalten von Subcutis und Anhangsgebilden gegeben werden kann. Es läßt sich lediglich feststellen, daß die Schweißdrüsen und ihre Umgebung frei von Veränderungen sind.

3. Älteres Stadium der Bläschenbildung.

Die Epidermis ist in ihrem ganzen Bereich von der Hornschicht bis zum Stratum germinativum ödematös aufgelockert und von multiplen, mehr oder weniger ausgedehnten Bläschen durchsetzt. Am Blasenrande wird durch das Ödem eine Wucherung im Stratum spinosum vorgetäuscht, dem jedoch keine Zellvermehrung entspricht. Das Ödem selbst beschränkt sich hier auf die untersten Zellagen der Epidermis, auf das Stratum germinativum und das Stratum spinosum. Hier sieht das mit polychromem Methylenblau gefärbte Präparat wie ausgelaugt aus: Von dem festen Gefüge der Stachelschicht sind die ausgewaschenen Zellen lediglich an ihren Grenzmembranen und den mehr oder minder deformierten Kernresten erkennbar. In der eigentlichen Blase ist eine Grenze zwischen Epidermis und Cutis nicht mehr festzustellen. Die tiefen Epidermisschichten sind im Blasenbereich von vereinzelten Leukocyten durchsetzt.

Eine scharfe Trennung zwischen Epidermis und Papillarkörper ist im Gebiete der Blasenbildung nicht durchzuführen; ein unregelmäßiges Gewirr ausgelaugter Basalzellen mit zerfallenden Kernen, daneben Bindegewebszellen und Leukocyten bilden in einer Art von Wall den Boden der Bläschen. Der Blaseninhalt besteht aus Fibrin, zahlreichen Leukocyten und vereinzelten Rundzellen. Unregelmäßige, oft zu einem Netzwerk ausgezogene Reste der ursprünglich vorhandenen Epidermisleisten durchziehen das Ganze und lassen an manchen Stellen noch den Zusammenhang mit dem eben beschriebenen Blasenboden erkennen. Nur am elastischen Gewebe läßt sich die Epidermis-Cutisgrenze feststellen und zwar durch den lediglich ödematös exsudativen, aber nicht einschmelzenden Entzündungsprozeß. Durch diesen ist nämlich das Bindegewebe kaum in Mitleidenschaft gezogen. Daher sieht man an mit Weigert gefärbten Präparaten einen blauvioletten Bindegewebsstrang in einer an die Kontur des Papillarkörpers erinnernden Form den Blasenboden bilden, nach oben und unten von ausgedehnten Zellansammlungen begrenzt; nach oben dem Blaseninhalt entsprechend ausgelaugte, degenerierende Basalzellen und Stachelzellen neben Rundzellen und vor allem Leukocyten, zur Cutis hin die mächtig ausgebildeten Infiltrate. Diese sind jedoch nur in dem direkt unter den Blasen gelegenen Teile der Cutis entwickelt und auf die oberste Cutisschicht beschränkt.

Die Gefäße selbst sind, soweit ihr Lumen in diesen Infiltraten erkennbar ist, nicht wesentlich erweitert. Sie werden in ihrer Breitenausdehnung von den perivasculären Infiltraten erheblich übertroffen. Vielfach ist ihr Lumen mit Leukocyten völlig ausgefüllt, so daß man veranlaßt ist, an thrombotische Prozesse zu denken. Soweit man aus der Struktur der Gefäßwand schließen kann, sind sowohl Capillaren wie auch Venen und Arterien an dem Prozeß beteiligt. Neben Rundzellen und erheblich weniger Leukocyten bilden — vor allem in den tieferen Schichten — die Gefäßwandzellen die perivasculären Infiltrate.

Kurz zusammengefaßt handelt es sich in diesem Falle um ein als Erythema papulatum, als Bläschen und als Herpes iris aufgetretenes Erythema exs. multif., dem histologisch ein ausgedehntes Ödem in Epidermis, Papillarkörper und oberer Cutis mit perivasculärer Zellinfiltration entspricht.

Zusammenfassende Übersicht.

Wie schon eingangs betont, wurden die drei vorstehend eingehend beschriebenen Fälle von Erythema exsudativum multiforme in der Absicht ausgesucht, daß sie sowohl in klinischer als auch pathologisch-anatomischer Beziehung eine möglichst lückenlose Übersicht über die Entwicklung der in Frage kommenden Dermatose geben mußten. Es



kann hier nicht meine Aufgabe sein, eine zusammenfassende Darstellung der Klinik des Erythema exs. mult. zu geben. Diesbezüglich sei auf die Lehrbücher der Dermatologie hingewiesen, wo an mehr oder weniger umfangreichen Schilderungen kein Mangel herrscht. Mir kommt es an dieser Stelle vornehmlich darauf an, die während der einzelnen Entwicklungsstadien der Dermatose im histologischen Bilde sichtbaren Gewebsveränderungen zunächst in ihren Beziehungen zueinander zu besprechen, um im Anschluß daran und unter Rückschluß auf die im ersten Teile dieser Arbeit niedergelegten Erfahrungen bei Dermatosen bekannter Ätiologie, den Versuch einer Klärung dieser Frage und der Pathogenese des Erythema exs. multif. zu machen.

Bei frühzeitiger Beobachtung wird von allen Untersuchern als Primärefflorescenz das sogenannte Erythema papulatum angegeben, welches auch in den von mir mitgeteilten Fällen als erythemato-papulöses, linsen- bis pfennigstückgroßes Exanthem mit wallartig erhabenem Rande stets den Beginn der Hautveränderungen einzuleiten pflegte. Mikroskopisch fand sich in diesem Stadium in der Epidermis ein intra- und intercelluläres Ödem in Stachelschicht und Stratum basale. Im übrigen zeigte die Epidermis in diesem frühen Stadium keinerlei Veränderungen, die auf stärkere Gewebsalterationen hinwiesen, auch eine Einwanderung von Leukocyten wurde nahezu völlig vermißt. Im Papillarkörper und in der Cutis fand sich ebenfalls ein Ödem geringeren Grades mit Auseinanderdrängung der elastischen und kollagenen Fasern; ferner erschienen an einzelnen Stellen die Capillaren und Venen stärker erweitert und manchmal strotzend mit Blut gefüllt. Die geringgradigen Gewebsveränderungen in der Cutis beschränken sich im übrigen lediglich auf die Gefäßwände und ihre allernächste Umgebung. Hier finden sich an vereinzelten Stellen perivasculäre Zellanhäufungen, die parallel den Gefäßzügen verlaufen. Im übrigen zeigen sowohl Papillarkörper wie Cutis trotz der starken und weit in die Epidermis hineinreichenden Schädigung, die sich im Auftreten des Ödems äußert, keinerlei Gewebsalterationen, ein Umstand, auf den bei der Erörterung der Pathogenese noch ausführlich zurückzukommen ist.

Im weiteren Verlauf der Erkrankung treten im Zentrum der erythemato-papulösen Herde kleinste Bläschenbildungen auf, die sehr schnell an Ausdehnung zuzunehmen pflegen. Im histologischen Bilde läßt sich feststellen, daß diese Blasenbildung der unmittelbaren Weiterentwicklung des im erythemato-papulösen Stadiums aufgetretenen inter- und intracellularen Ödems ihre Entwicklung verdankt. Charakteristisch für dieses Stadium ist das Auftreten intradermaler Blasen, die vorzüglich im Stratum spinosum und basale liegen, während im Stratum germinativum vorwiegend ein intracelluläres Ödem auftritt, welches hier zu richtiger Vakuolenbildung in den einzelnen Zellen führt.



Im Bereich dieser Blasenbildung ist die Epidermis im ganzen abgeflacht, die Retezapfen sind teils verstrichen, teils zu kurzen stumpfen Leisten umgeformt, entsprechend dem starken Ödem des Papillarkörpers, dessen einzelne Papillen in breite ausgedehnte Gebilde umgewandelt sind.

Die Veränderungen in Papillarkörper und oberster Cutis beschränken sich im übrigen lediglich auf die Gefäße und deren nächste Umgebung und imponieren in erster Linie als starke Erweiterung der Capillaren und perivasculäre Zellinfiltration. Die Capillarendothelien sind nicht oder kaum geschwollen. Das Lumen der Gefäße ist mit zahlreichen Erythrocyten und wenigen Leukocyten angefüllt, an manchen Stellen direkt verstopft, so daß man an thrombenähnliche Bildungen erinnert wird.

Die perivasculäre Zellinfiltration tritt im Papillarkörper in diesem Stadium hinter der Gefäßerweiterung an Bedeutung erheblich zurück. Das Infiltrat besteht aus Rundzellen und wenigen Leukocyten. Stärker entwickelt sind die Infiltrate dagegen in den obersten Schichten der Cutis, während im Papillarkörper die Gefäßerweiterung im Vordergrunde steht. Subcutis und Anhangsorgane sind an den Veränderungen unbeteiligt, ein Befund, der mit den Beobachtungen anderer Autoren übereinstimmt und hier eine besondere Erwähnung deshalb verdient, weil damit eine Beziehung der Veränderungen zu diesen Anhangsgebilden von vornherein aus der Erörterung ausscheiden kann.

Untersucht man spätere Stadien des Prozesses, so treten allmählich stärkere leukocytär-exsudative Vorgänge in den Vordergrund, während destruierende Veränderungen auch jetzt völlig vermißt werden. Der Blaseninhalt ist mit Leukocyten stärker durchsetzt, die perivasculären Infiltrate haben an Ausdehnung gewonnen. Ein grundsätzlicher Unterschied besteht jedoch im übrigen zwischen diesen Zuständen und den vorher geschilderten nicht, die Veränderungen erscheinen wohl quantitativ, jedoch von den eben genannten Abweichungen abgesehen, nicht qualitativ fortgeschritten.

Ich selbst hatte keine Gelegenheit, Formen des sogenannten Herpes iris zu untersuchen; soweit ich jedoch aus den in der Literatur niedergelegten Befunden — ich erwähne hier die für das Gesamtgebiet grundlegenden Anschauungen von Hebra-Kaposi (l. c.), von Unna (l. c.), Jadassohn (l. c.), Veiel[90]) — entnehmen konnte, ist aus diesen Veränderungen für das Verständnis des Prozesses Wesentliches nicht zu gewinnen. Ich möchte nur kurz darauf hinweisen, daß Unna das perlmutterartig glänzende weißgraue Kolorit, welches die Randpartie hierbei häufig zeigt, nicht als durch eine leichte Blasenerhebung, sondern ein sehr starkes Ödem der untersten Stachelschicht erzeugt fand. Ein derartig hochgradiges Ödem der basalen Stachelzellen mit einem solchen des Papillarkörpers in direktem Kontakt müsse einen starken



weißlichen Reflex erzeugen und den Blutgehalt der Haut sehr wirksam abblenden.

Erwähnt sei noch, daß er beim Vergleiche ganz kleiner punktförmiger und etwas größerer Papeln, an denen man schon einen bläulichweißen Rand unterscheiden konnte, feststellte, daß als erstes Symptom des beginnenden pathologischen Prozesses die Papillarschwellung auftrete, und daß Acanthose und Leukocytenemigration sich erst dann einstellen, wenn das maximale Ödem der Papillen schon wieder nachgelassen hat. Ich habe diese, mit meinem eigenen Befund übereinstimmenden Angaben — ich möchte nur noch betonen, daß sich dieses Ödem auch von vornherein auf die untersten Epidermiszellen ausdehnt — deshalb hier aufgeführt, weil sie mir für das Verständnis der Pathogenese von besonderem Wert erscheinen.

Die Pathogenese.

Vor Erörterung der Pathogenese möchte ich zunächst auf die entsprechenden Ergebnisse bei den streptogenen metastatischen Dermatosen zurückgreifen, die mir für manche der bisher noch unverständlichen Vorgänge beim Zustandekommen des Erythema exs. multif. Aufklärung versprechen. In dem in Betracht kommenden Abschnitt meiner Arbeit habe ich ausgeführt, daß bei den durch Streptokokken bedingten Hautmetastasen anfangs weniger die lokale Bakterienansiedlung als vielmehr die an die toxischen Eigenschaften des Erregers gebundene Einwirkung auf das Hautgewebe an erster Stelle steht. Durch diese Toxine kommt es zu erythemato-papulösen, zu bläschen- und blasenartigen Bildungen auf der Haut, vielfach ohne daß zunächst eine unmittelbare Beteiligung der Streptokokken an dem Prozeß nachgewiesen werden kann. Es steht vielmehr fest, daß lediglich die Toxine der Erreger auf weite Strecken in das Hautgewebe vordringen und auch in der Oberhaut ihre deletäre Wirkung entfalten.

Die Bläschenbildung entpuppt sich histologisch als typische Degenerationserscheinung des Epithels im Sinne eines intercellulären und intracellulären Ödems der Stachelschicht mit gleichzeitiger retikulärer und ballonierender Degeneration. In den ersten Stadien dieser Umwandlung sind die Kokken in den Bläschen noch nicht nachzuweisen, sie finden sich lediglich in den Gefäßen der darunterliegenden Papille, und ihre Wirkung muß lediglich als durch ihre Toxine ausgelöst betrachtet werden. Erst im weiteren Verlauf der Dermatose wandern die Erreger aus den Gefäßen zunächst in das perivasculäre Gewebe und schließlich durch die Reste der Stachelschicht hinauf in die degenerierte und blasig umgewandelte Epidermis. Gleichzeitig kommt es zu den durch die Erreger und ihre Toxine bedingten Gefäßwandschädigungen, die zu den ausgedehnten Hämorrhagien führen.



Vergleicht man die beim Erythema exs. mult. festgestellten Veränderungen mit den eben angeführten, so fällt die weitgehende Übereinstimmung der Befunde auf. Bei beiden sind die ersten Stadien der Erkrankung, weit ab von dem primären Sitz der die Gewebsschädigung auslösenden Ursache, in der Epidermis gelegen. Bei beiden Erkrankungsformen treten eigentliche entzündliche Gewebsveränderungen an der Haut völlig zurück gegenüber rein toxisch bedingten Reizzuständen.

Versucht man unter Berücksichtigung des vorstehend Ausgeführten sich eine Vorstellung von dem Zustandekommen des Erythema exs. mult. zu machen, so wird man zwingend darauf hingewiesen, in Parallele zu dem Auftreten der Streptokokken in den Gefäßen bei streptogenen metastatischen Dermatosen das wenn auch nur zeitweilige Vorhandensein einer Noxe irgendwelcher Art in den Gefäßen des Papillarkörpers und der oberen Cutis beim Eryth. exs. mult. anzunehmen. Man darf sogar noch weiter gehen und sagen, daß es zunächst rein toxische Wirkungen dieser Noxe sein müssen, die zu den klinisch als erythematopapulöses Exanthem, als Blasenbildungen bekannten Veränderungen führen. Histologisch entspricht diesen Gebilden ein weitab von dem primären Sitz der Erkrankungsursache gelegenes intra- und intercelluläres Ödem der Stachelschicht und des Papillarkörpers. Dazu kommt im weiteren Verlauf der Erkrankung eine geringgradige Leukocyteneinwanderung und perivasculäre Infiltration. Alles in allem Veränderungen, wie sie dem ersten Stadium der streptogenen metastatischen Dermatose entsprechen.

Eine weitgehende Übereinstimmung im pathologisch-histologischen Geschehen hat sich demnach für die streptogene metastatische Dermatose und das Erythema exs. mult. feststellen lassen; es läge sogar nahe, als Erreger des Erythema exsudativum einen lediglich in seiner Virulenz herabgesetzten Streptokokkus oder ein diesem in seiner Wirkung zum mindesten sehr nahestehendes Bacterium zu suchen, eine Vermutung, der ich jedoch vor Abschluß weiterer bakteriologischer Untersuchung zunächst nur unter allem Vorbehalt Raum geben möchte.

II. Erythema nodosum.

Nach Aufdeckung derartiger, für das pathologische Geschehen wichtiger Beziehungen zwischen der streptogenen metastatischen Dermatose einerseits und dem Erythema exs. mult. andererseits wird man mit vermehrtem Eifer an die Beantwortung der gleichen Fragestellung für das Erythema nodosum herangehen. Für meine Untersuchungen habe ich wiederum 3 besonders charakteristische Fälle ausgelesen.



Zur Kasuistik.

Fall 1. M. E. (Nr. 775/19.)

23jährige Näherin, die vor etwa 3 Wochen mit allgemeiner Mattigkeit, Übelkeit, Kopfweh und Fieber erkrankte, das einige Tage anhielt. Während dieser Zeit klagte die Patientin über rheumatische Beschwerden in den Armen und Beinen, die besonders stark an den Gelenken aufgetreten seien. Der Arzt habe gemeint, es liege der Anfang eines Gelenkrheumatismus vor und habe ihr Bettruhe, Einpackungen um die schmerzenden Gelenke und Aspirin zum Schwitzen verordnet. Nach einigen Tagen habe das Allgemeinbefinden sich gebessert, aber es seien an der Vorderfläche der Unterschenkel und über den Fußrücken mehrere rote Flecken und Knoten aufgetreten, die auf Druck Schmerzen gemacht hätten. Das Fieber habe dann nachgelassen, und sie habe sich etwas erholt. Vor 8 Tagen seien unter Übelbefinden und Hitzegefühl über Nacht wieder einzelne Knoten aufgetreten. Da die Knoten an den Beinen nicht zurückgegangen seien, suche sie die Klinik auf.

Andere Krankheiten habe sie nicht durchgemacht, außer als Kind Masern und Diphtherie. Die Eltern und mehrere Geschwister seien gesund, auch nie mit derartigen Leiden behaftet gewesen.

Aufnahmebefund: Kräftiges Mädchen in gutem Ernährungszustand mit pastösem Gesichtsausdruck. Fettpolster reichlich entwickelt, Haut auffallend blaß. Im Gesicht alte Acnenarben und vereinzelte Acneknötchen, desgleichen auf dem Rücken zwischen den Schulterblättern.

Die inneren Organe, insbesondere Herz und Lungen, bieten nichts Krankhaftes, Leber und Milz erscheinen nicht vergrößert. Nervensystem o. B.

Urin frei von Eiweiß und Zucker, keine Formelemente, spez. Gew. 1013. Eine Blutuntersuchung ergibt 5800 Leukocyten, 25% Lymphocyten, 73% polynucleäre Leukocyten, 2% Übergangsformen, keine Eosinophilen.

Hautbefund: Die Unterschenkel beider Beine zeigen die für das Erythema nodosum charakteristischen Veränderungen in Gestalt von Knoten und Knötchen. Diese finden sich über beiden Fußrücken in geringer Zahl (2 — 3) und über den Streckseiten der Unterschenkel, hier in größerer Menge (6 — 7). Ihre Größe schwankt zwischen Erbsen- bis Haselnußgröße. Sie sind z. T. in das Haut- bzw. Unterhautgewebe eingelagert, z. T. wölben sie die überdeckende Hautschicht mehr oder minder stark vor. Die Farbe der Efflorescenzen wechselt vom tiefen Gelbrot zum Blaurot und zu einem namentlich im Zentrum lividen Farbenton. Sie sind von teigig fester Konsistenz, auf Druck leicht schmerzhaft und zeigen dann an einzelnen Herden Dellenbildung nach Art eines umschriebenen Ödems. Die einzelnen Knoten stehen isoliert, Zusammenfließen zu mehreren läßt sich nicht feststellen.

Blasen- und Bläschenbildung ist nicht zu beobachten, ebenso fehlen Anzeichen von eitriger Einschmelzung oder von Zerfall der Efflorescenzen. An einzelnen größeren Knoten lassen sich bereits deutliche Rückbildungserscheinungen feststellen. Die Farbe hat hier einen bläulichen Ton angenommen, besonders im Zentrum, an der Peripherie ist eine etwas heller rote Farbe festzustellen, andere wieder machen direkt den Eindruck einer einige Tage zurückliegenden Gewebsquetschung mit Verfärbung nach Art eines in Resorption befindlichen Blutergusses.

Eine bakteriologische Blutuntersuchung durch Aspiration des Efflorescenzeninhalts hatte kein Ergebnis. Von einer Blutentnahme aus der Armvene wurde wegen des so weit zurückliegenden Zeitpunktes des Auftretens der letzten Efflorescenzen abgesehen. Zur mikroskopischen Untersuchung wurde ein kleines Knötchen vom rechten Unterschenkel exstirpiert.

Histologischer Befund: Die Epidermis zeigt keine Veränderungen, insbesondere wird ein intra- oder intercelluläres Ödem völlig vermißt. Leuko-



cyten zeigen sich nur ganz vereinzelt in der Nähe der Haarfollikel. Im übrigen fehlen sowohl in der Epidermis wie im Papillarkörper jegliche Anzeichen eines entzündlichen Geschehens. Auch in der Cutis beschränken sich die Veränderungen lediglich auf die Gefäße und deren nächste Umgebung. Die Gefäße sind z. T. erheblich erweitert und prall mit Erythrocyten gefüllt, dazwischen treten Leukocyten auf. Viel stärker als die Volumvergrößerung ist jedoch die perivasculäre Infiltration der Gefäßwände. In Gestalt dichter ausgedehnter Zellmäntel begleiten diese die Gefäße der Cutisschichten und imponieren auf Serienschnitten als ein dicke Balken bildendes Netzwerk.

Der Papillarkörper und die oberste Cutisschicht sind an diesem Prozeß unbeteiligt, er beschränkt sich in der Hauptsache auf die unteren Cutislagen, hat aber hier eine außerordentliche Ausdehnung erreicht. Soweit sich in dem Konvolut von Zellmassen feststellen läßt, sind an dem Aufbau der Infiltrate neben mononucleären und polymorphkernigen Leukocyten auch die fixen Bindegewebszellen beteiligt, während Mastzellen nur ganz vereinzelt auftreten. Soweit feststellbar, reichen diese Veränderungen bis tief in die Subcutis hinein. Vereinzelt läßt sich auch in den Arterien Schwellung der Capillarendothelien feststellen, eine Erscheinung, die jedoch im großen ganzen nicht sehr ausgeprägt ist.

In den Infiltraten ist das elastische Fasergewebe geschwunden und auch das kollagene Gewebe läßt sich nicht mehr nachweisen.

Zusammenfassend handelt es sich um einen klinisch sowohl wie auch im histologischen Bilde charakteristischen Fall von Erythema nodosum. Die am Krankenbett als blaurote Knoten und Knötchen imponierenden Hautveränderungen stellten sich histologisch als ein Ödem der Cutis dar mit ausgedehnter perivasculärer Infiltration der Gefäßwände dieses Bezirkes. Diese Gewebsveränderungen halten sich eng an den Verlauf der Gefäße, während die Cutis im übrigen ebenso wie Papillarkörper und Epidermis völlig frei von irgendwelchen entzündlichen Veränderungen ist: eine Feststellung, die für das pathologische Geschehen von großer Bedeutung ist.

Fall 2. F. A. (Nr. 823/19.)

Aus der Vorgeschichte: 36jährige Bahnarbeitersfrau, seit 12 Jahren verheiratet. Mann und zwei Kinder gesund. Wochenbett normal verlaufen. Angeblich früher nie krank gewesen. Familienanamnese o. B.

Vor einem halben Jahre klagte Patientin über starke Schmerzen in den Gliedern die sie als Rheumatismus deutete. Gleichzeitig traten kleine rote Knötchen an beiden Unterschenkeln auf. Die Knötchen waren sehr stark schmerzhaft und wurden mit essigsaurer-Tonerde-Umschlägen behandelt. Innerhalb 8 Tagen war die Erkrankung abgeheilt.

Vor einer Woche erkrankte die Frau mit Mandelgeschwüren. Auch dieses Mal traten, jedoch ohne daß rheumatische Beschwerden aufgetreten wären, die Knoten von neuem auf.

Aufnahmebefund: Mittelgroße Frau in mittlerem Ernährungszustand. Innere Organe o. B., Milz und Leber nicht geschwollen. Nervensystem o. B. Urin frei von Eiweiß und Zucker, keine Formelemente. Temperatur normal. Puls 72 Schläge in der Minute. Eine Blutuntersuchung ergibt keine pathologische Veränderung der zelligen Bestandteile.

Die bakteriologische Untersuchung des Armvenenblutes, sowie des Efflorescenzeninhaltes blieb ohne Ergebnis.

Hautbefund: Auf beiden Unterschenkeln unterhalb der Knie befinden sich 6—8 nahezu kirschgroße isoliert stehende Knoten von blauroter Farbe, sie sind auf Druck etwas schmerzhaft, ragen z. T. über das Hautniveau hervor, zum größten Teil aber sind sie in dasselbe eingelagert. Die untere Hälfte des Unter-



schenkels, sowie der Fußrücken sind frei von Veränderungen. An den Knoten ist Blasenbildung oder Zerfall nicht festzustellen. Ein Knoten wird excidiert.

Histologischer Befund: Die Epidermis erscheint im ganzen nicht verändert, im besonderen fehlt jedes Anzeichen einer ödematösen Schwellung im Sinne eines inter- oder intracellulären Ödems. Eine Veränderung läßt sich nur insoweit feststellen, als unmittelbar über den Infiltraten der Cutis die Zellagen zusammengepreßt erscheinen. Zellproliferationsvorgänge und Leukocyteneinwanderung sind nicht festzustellen.

Im Papillarkörper und Cutis zeigt sich ein außerordentlich starker Zellmantel um die Gefäße. In der nächsten Umgebung dieser perivasculären Infiltrate erscheinen die zelligen Bestandteile des Bindegewebes gegenüber der Norm etwas vermehrt; immerhin hält sich diese Zellproliferation in mäßigen Grenzen. Die Gefäße zusammen mit den sie begleitenden Infiltraten bilden ebenso wie im vorhergehenden Falle ein grobes Netzwerk. Die Infiltrate sind zusammengesetzt aus mononucleären und polymorphkernigen Leukocyten, aus gewucherten fixen Bindegewebszellen, während Mastzellen nur sehr wenig vorhanden sind.

Fall 3. St. F. (Nr. 966/19.)

Aus der Vorgeschichte: 13jähriges Arbeiterkind, das gesunde Eltern und 5 gesunde Geschwister hat. In der Jugend Masern, Scharlach, Diphtherie. Sonst stets gesund gewesen bis Winter 1917. Damals traten zahlreiche rote Knoten an beiden Beinen auf, die von selbst in wenigen Wochen wieder zurückgegangen sein sollen. Dann war das Kind ein Jahr lang völlig beschwerdefrei. Im Winter 1918 traten die Beschwerden von neuem auf und machten Krankenhausbehandlung notwendig, die 1 Monat dauerte. Unter Bettruhe und Umschlägen ging die Erkrankung damals zurück.

Mitte April 1919 trat der Ausschlag wieder in die Erscheinung, diesmal auch an den Armen. Gleichzeitig bestanden stark ziehende Schmerzen in den Armen und Beinen, so daß das Kind getragen werden mußte. Allmählich ließen die Schmerzen wieder nach, und die Kranke erholte sich. Da die Knoten aber nun schon seit längerer Zeit bestehen, ohne daß sie Neigung zur Rückbildung zeigen, sucht die Mutter mit dem Kinde die Klinik auf.

Aufnahmebefund: Unterentwickeltes, grazil gebautes Mädchen, mit schwacher Muskulatur und mäßigem Fettpolster. Die Haut- und Schleimhäute blaß, die inneren Organe ohne krankhaften Befund, an Leber und Milz keine Vergrößerung festzustellen.

Urin ohne krankhafte Veränderung, desgleichen eine Blutuntersuchung auf zellige Bestandteile. Das Nervensystem ist in Ordnung.

Von einer bakteriologischen Untersuchung des Blutes wird Abstand genommen, da die akute Erkrankung schon länger zurückliegt.

Hautbefund: An beiden Unterarmen auf der Streckseite finden sich je 4—5 etwa kirschkerngroße Knötchen von blauroter Farbe, die z. T. die Haut vorwölben. Ein Schmerzgefühl wird durch Druck nicht ausgelöst. Die Knoten und ihre Umgebung sind teigig geschwollen.

An beiden Unterschenkeln fühlt man im unteren Drittel mehrere erbsen- bis kirschgroße Knoten, die auf Druck schmerzhaft sind. Sie sind von blauroter Farbe und überragen das Hautniveau nur wenig. Die Umgebung ist nicht verändert, die übrige Haut und die Schleimhäute sind frei von Veränderungen.

Zur mikroskopischen Untersuchung wird ein Gewebsstückchen vom linken Unterschenkel in Lokalanästhesie exstirpiert.

Histologischer Befund: Die Epidermis ist nicht verändert, lediglich an einzelnen Stellen sind die Zellagen etwas komprimiert und es zeigt sich hier eine stärkere Hornschichtbildung, die zum Teil nur locker der Unterlage aufsitzt.

Papillarkörper und obere Cutisschichten sind im Vergleich zu den Präparaten der vorhergehenden Fälle außerordentlich reich an fixen Bindegewebszellen, was wohl durch das jugendliche Alter der Kranken bedingt ist. Im übrigen zeigen die Gefäße dieselben Veränderungen wie in den früheren Fällen: Erweiterung und perivasculäre Zellinfiltration. Dagegen fehlen in dem Gewebe die Leukocyten völlig, während sie sich an dem Aufbau der Infiltrate im gleichen Verhältnis wie die Rundzellen und die gewucherten Zellen der Adventitia beteiligen. Die übrigen Veränderungen entsprechen völlig den bei den vorhergehenden Fällen geschilderten.

Zusammenfassende Übersicht.

Von einer epikritischen Betrachtung jedes einzelnen Falles habe ich, um Wiederholungen zu vermeiden, Abstand genommen, zumal die Veränderungen klinisch und histologisch so weitgehend übereinstimmen, daß in der Zusammenfassung alle Punkte berücksichtigt werden können. Die drei vorstehend eingehend wiedergegebenen Fälle gestatten eine Verwertung im Sinne der zeitlichen Veränderungen bei der Entstehung der Dermatose nicht in dem Maße, wie dies beim Erythema exs. mult. der Fall gewesen ist. Die Ursache liegt einerseits in dem verspäteten Zugang der Kranken in meine Beobachtung, zum andern aber auch in dem Umstande, daß es mir in der Klinik nicht möglich war, die ganze Entwicklung der Veränderungen von Anbeginn an zu verfolgen, wie dies im Fall 3 der vorhergehenden Krankheitsgruppe erfreulicherweise gelungen war. Die Kenntnis dieser primären Veränderungen ist jedoch im vorliegenden Falle nicht von so ausschlaggebender Bedeutung wie beim Eryth. exs. mult. Dort mußte auch auf eine genaue Kenntnis des frühzeitigen Auftretens von Veränderungen in einem Hautgebiet Wert gelegt werden, das von dem supponierten primären Angriffsort der Noxe ziemlich weit entfernt war, um auf diesem Wege die Pathogenese kennenzulernen und damit ihr Verhältnis zur streptogen-metastatischen Dermatose möglichst einleuchtend zu gestalten. Hier liegen jedoch — abgesehen von meiner eigenen Beobachtungsreihe — bereits eindeutige Angaben vor, die für die zusammenfassende Darstellung der histologischen Veränderungen beim Erythema nodosum von unterstützendem Werte sind. Als das für die vergleichende Betrachtung der in Frage stehenden Dermatose ausschlaggebende Resultat möchte ich die Tatsache anführen, daß von allen Autoren auf die Veränderungen an und in nächster Nähe der Gefäße das meiste Gewicht gelegt wird.

Unter kritischer Verwertung der vielen in der Literatur niedergelegten und unter Berücksichtigung meiner eigenen Befunde, möchte ich die histologischen Veränderungen beim Erythema nodosum dahin zusammenfassen, daß das gesamte Gefäßnetz des Papillarkörpers, und vor allem der Cutis mehr oder weniger stark erweitert und von einem Zylinder dichtgedrängter Zellen umgeben ist. Diese Zellmäntel bestehen

z. T. aus fixen Bindegewebszellen, z. T. aus Lymphocyten und polynucleären Lenkocyten, sowie gewucherten Adventitiazellen. Plasmazellen fehlen in diesen Infiltraten vollständig.

Über diesen perivasculären Zellmantel hinaus ist die Cutis kaum verändert, abgesehen von einem Ödem, das sich von den stark erweiterten Gewebsspalten in der Umgebung der Gefäße in die Lymphspalten der Cutis hinein erstreckt und in seiner Gesamtentwicklung die Knotenbildung in der Haut bedingt. Im übrigen ist die Cutis kaum zellreicher als gewöhnlich, und wo eine Vermehrung der Zellen vorhanden, handelt es sich lediglich um fixe Bindegewebszellen, während Leukocyten in der Cutis sowohl als auch im Papillarkörper und der Epidermis fast völlig fehlen.

Die Pathogenese.

Versucht man sich auf Grund der histologischen Veränderungen eine Vorstellung von der Pathogenese des Erythema nodosum zu machen, so wird man immer und immer wieder auf die Gefäße als die Träger der auslösenden Ursache hingewiesen. Die auf diesem Wege in die Haut eindringende Schädigung — ob ein belebter Erreger oder nicht, möchte ich an dieser Stelle unerörtert lasen — gelangt in ihrer Wirkung nicht über die nächste Umgebung der Hautgefäße hinaus. Hier kommt es zu entzündlicher Gewebsreaktion im Sinne perivasculärer Infiltration und Cutisödem unter gleichzeitigem Schwund der elastischen Fasern; ein Vorgang, der sich ungezwungen als lokale, umschriebene, auf die Gefäße der Cutis und ihre allernächste Umgebung beschränkte Entzündung charakterisieren läßt, da im übrigen die ganze Hautdecke keine grundsätzlich wichtigen Veränderungen aufweist.

Diese eng an die Gefäße gebundenen Vorgänge scheinen mir eine weitgehende Ähnlichkeit mit den Befunden aufzuweisen, wie ich sie im ersten Teil meiner Arbeit als charakteristisch für den Beginn der staphylogenen metastatischen Dermatose feststellen konnte. Zur eingehenden Begründung dieser Annahme möchte ich die dort niedergelegten Befunde kurz wiederholen.

Als initiales Symptom lernten wir ausgedehnte flüchtige Erytheme mit oder ohne Quaddelbildung kennen, die teils diffus, teils circumscript auftreten und später vielfach in hämorrhagische Veränderungen übergehen. Neben diesen mehr oberflächlichen Formen kommen auch tiefe in der Cutis und Subcutis gelegene Infiltrate vor, die klinisch als mehr oder weniger große, harte Knoten oder Knötchen erscheinen, in ihrem Zentrum aber stets eitrige oder hämorrhagisch-eitrige Einschmelzung zeigen.

Diese klinisch als Erythema mit oder ohne Quaddelbildung oder als papulöse Efflorescenzen auftretenden Hautmetastasen entpuppen sich

histologisch als mehr oder minder ausgedehnte perivasculäre Infiltrate mit Gefäßerweiterung und Ödem von Papillarkörper und Cutis. Auf die Anführung der sich weiterhin entwickelnden Veränderungen kann ich hier verzichten, da für die vergleichende Untersuchung in dem hier vorliegenden Sinne naturgemäß nur diese initialen Veränderungen in Betracht kommen können. Beide Dermatosen sind in diesem Stadium durch erythemato-papulöse Efflorescenzen verschiedener Größe charakterisiert, die auch, allerdings in wechselnder Intensität, hämorrhagische Umwandlungen zeigen können (wenn auch in den von mir selbst untersuchten Fällen von Erythema nodosum mikroskopisch für diese kein Anhalt war, so geht es doch aus den in der Literatur niedergelegten Fällen hervor). Im mikroskopischen Bilde ergibt das Erythema nodosum, wie wir oben gesehen haben, lediglich und allein ein das Gefäßnetz des Papillarkörpers und der Cutis umspinnendes Infiltrat dichtgedrängter Zellen neben einem mehr oder weniger stark ausgeprägten Ödem. Bei der staphylogenen metastatischen Dermatose handelt es sich um „mehr oder minder ausgedehnte perivasculäre Infiltrate mit Gefäßerweiterung und Ödem von Papillarkörper und Cutis".

Abschließend handelt es sich bei beiden Dermatosen um Veränderungen, die sich mutatis mutandis auf einen Nenner bringen lassen mittels des eingangs der zusammenfassenden Übersicht über die staphylogenen metastatischen Dermatosen aufgestellten Satzes: „Bei den durch Staphylokokken (vielleicht den Staphylokokken nahestehende Noxen) hervorgerufenen Hautveränderungen bei der staphylogenen metastatischen Dermatose (Erythema nodosum) spielen, sich hart an die Gefäße des Papillarkörpers und der Cutis haltende, exsudativ-celluläre Entzündungsprozesse eine Hauptrolle".

C. Schlußbetrachtung.

Die staphylogenen und streptogenen metastatischen Dermatosen sind Hauterkrankungen, deren scharfe Trennung im klinischen Bilde nicht immer möglich ist. Dagegen gestattet die mikroskopische Untersuchung der Hautefflorescenzen im Einzelfalle ohne weitere Hilfsmittel bei jeder von ihnen bestimmte und nur für sie charakteristische Einzelheiten festzustellen, die in ihrem Gesamtbilde eine genaue klinische und bakteriologische Diagnose, des weiteren aber auch eine sichere Trennung von exogenen Infektionen gestatten.

Für die Klinik, die Pathogenese, und insbesondere für die Prognosenstellung ist die Kenntnis dieser Tatsache von großer Bedeutung.

Durch vergleichend pathologisch-histologische Betrachtung der Gewebs- und vor allem der Gefäßveränderungen bei den polymorphen exsudativen Erythemen — Erythema exsudativum multiforme, Erythema nodosum — einerseits und den staphylogenen und streptogenen



metastatischen Dermatosen andererseits ist es gelungen, eine weitgehende Übereinstimmung im primären histologischen Aufbau und pathogenetischen Geschehen bei diesen Hauterkrankungen festzustellen.

Wenn auch nicht verkannt werden darf, daß in der Dermato-Pathologie identische Krankheitsbilder durch vollständig verschiedene Ursachen hervorgerufen werden können, so gestattet das vorliegende Untersuchungsergebnis doch, bestimmte ätiologische Schlüsse zu ziehen bei Dermatosen, deren infektiöse Natur heute von zahlreichen Forschern anerkannt wird.

Wenn die Verfolgung dieses Gedankenganges auch zeigt, daß der sichere Boden des rein Tatsächlichen verlassen und in das Hypothetische übergegangen wird, so drängt sich doch — namentlich für das Gebiet der staphylogenen metastatischen Dermatose und des Erythema nodosum — ein Vergleich geradezu auf mit einer Gruppe von Dermatosen, deren Ätiologie ebenfalls lange Zeit sehr umstritten war und erst in den letzten Jahren einigermaßen geklärt worden ist: den Hauttuberkulosen und den Tuberkuliden.

Im Jahre 1896 faßte Darier unter diesem Namen eine ganze Reihe von Dermatosen zusammen, die zwar in ihrem Verlauf, in ihrem klinischen und histologischen Aufbau stark voneinander abweichen, deren Beziehung zur Tuberkulose aber durch eine Reihe von Umständen sichergestellt schien. Als Hauptunterscheidungsmerkmal gegenüber den eigentlichen Hauttuberkulosen suchte man den hierhergehörigen Krankheitsformen eine gemeinsame Pathogenese zugrunde zu legen. In erster Linie dachte man daran — ich folge hier der ausgezeichneten Darstellung Lewandowskys[59]) — daß die Tuberkulide nicht durch Bacillen, sondern durch Tuberkulotoxine hervorgerufen seien, da man hierdurch die meisten negativen Tuberkelbacillen-Befunde, sowie die Ähnlichkeit dieser Läsionen — die weder die Hartnäckigkeit noch die Ausbreitungstendenz tuberkulöser Herde zeigten — mit Toxikodermien am ehesten erklären konnte. Gegenüber dieser besonders von Boeck, Hallopeau und Klingmüller vertretenen Toxinhypothese nahmen Jadassohn, Darier u. a. an, daß die Tuberkulide zwar durch Bacillen verursacht würden, aber meist durch abgeschwächte, tote oder zertrümmerte Exemplare, zumal es in einer kleinen Anzahl von Fällen gelungen war, Tuberkelbacillen mikroskopisch oder im Tierversuch nachzuweisen.

Diese zweite Hypothese ist in neuerer Zeit mit der Entwicklung der Immunitätslehre weiter ausgebaut worden, und es ist der Gedanke aufgetaucht, ob nicht ein Zusammenhang zwischen den Tuberkuliden und Immunitätsvorgängen in dem Sinne besteht, daß bei dem Untergang der Tuberkelbacillen in den meisten Läsionen der Abwehrreaktion des Organismus eine besondere Bedeutung zukomme. Da es ferner nicht gelingt, bei tuberkulosefreien Individuen Läsionen von der Art



der Tuberkulide zu erzeugen, dagegen leicht bei Tuberkulösen, so mußte man hier auch noch eine spezifische Überempfindlichkeit als notwendig zum Zustandekommen der Tuberkulide annehmen. Daher glaubt man heute, daß einzelne Bacillen für das Auftreten der Tuberkulidherde lokalisationsbestimmend sind, daß die Bacillen in spärlichen, aber intakten Exemplaren in den Kreislauf kommen, daß sie so in die Haut gelangen, dort den Antikörpern des Organismus verfallen und durch ihr diffundierendes, aufgeschlossenes Toxin jene Läsionen hervorbringen. Die Vernichtung der Bacillen in der Haut erklärt sich einmal daraus, daß die Haut ein besonders ungünstiger Nährboden für Tuberkelbacillen ist, und daß vielleicht auch eine besonders starke celluläre Immunität bseteht, wie sie Br. Bloch bei der Trichophytie-Erkrankung nachgewiesen hat.

Kurz muß noch die Frage erörtert werden, warum die Tuberkulide relativ selten sind im Vergleich zu der Zahl innerer Tuberkulosen, da eine ähnliche Frage bereits bei den metastatischen Dermatosen aufgetaucht ist. Lewandowsky gibt dafür mehrere Gründe an. Zunächst denkt er an die oben angeführte, vollkommene oder antitoxische Immunität. Es kann sein, daß in besonders gutartigen Fällen zwar hin und wieder einzelne Bacillen durch den Blutstrom in die Haut verschleppt werden, daß sie hier lysiert werden und ihre toxische Substanz in die Umgebung abgeben, daß dieses aufgeschlossene Toxin aber sofort weiter abgebaut oder durch das im Organismus vorhandene Antitoxin gebunden wird. Weiterhin will Lewandowsky aber auch der individuellen Disposition und Empfindlichkeit der Haut gegenüber aufgeschlossenem Tuberkelbacillentoxin Rechnung getragen wissen.

In diesem Zusammenhang ist es nicht uninteressant, wie wiederholt betont sei, rein hypothetisch zu versuchen, die eben entwickelten Begriffe auf die polymorphen exsudativen Dermatosen zu übertragen. Vorher ist es jedoch erforderlich, auf die Gründe einzugehen, die einige Autoren veranlaßt haben, das Erythema nodosum zu den Tuberkuliden in Beziehung zu setzen.

Die Ansicht von einem Zusammenhang des Erythema nodosum mit der Tuberkulose ist schon ziemlich alt. Im Jahre 1872 erwähnt Uffelmann[89a]) eine tuberkuloseverdächtige Form dieser Erkrankung und 1877 berichtet Öhme[69a]) über denselben Gegenstand. Neuerdings hat Pollak[74a]) 48 Fälle von Erythema nodosum bei Kindern von 1—13 Jahren zusammengestellt, die alle auf Pirquetsche Impfung positiv reagierten; demgegenüber sei daran erinnert, daß Moro[66a]) 1908 bei 18 Fällen einmal trotz wiederholten Impfversuches ein negatives Resultat hatte. In einer 1913 wiederholten, auf 30 Fälle ausgedehnten Untersuchung hatte derselbe Autor 4 negative Ergebnisse, was ihm



genügte, um darzutun, daß die Angabe Pollaks, laut welcher alle Erythema-nodosum-Fälle als Tuberkulosen anzusehen seien, in dieser Form nicht richtig sein kann. Immerhin glaubt Moro an innige Zusammenhänge zwischen Erythema nodosum und Tuberkulose. Keinesfalls ist der Ausschlag aber ohne weiteres als Tuberkulid aufzufassen, ja sein Erscheinen ist nach seiner Ansicht nicht einmal unbedingt an das Bestehen einer tuberkulösen Allergie des Gewebes gebunden. Der Tuberkulose kommt nach Moros Meinung als „auslösendes Moment" eine wesentlich größere Bedeutung zu als anderen Noxen, wobei jedoch das Vorliegen einer ganz bestimmten Konstitution noch notwendig ist. —

Beim Erwachsenen ist naturgemäß der Beweis der tuberkulösen Entstehung einer solchen Dermatose noch schwieriger, wenn auch viele Einzelbeobachtungen (Literaturangaben s. Lewandowsky) die Koinzidenz des Erythema nodosum und der Tuberkulose besonders betonen. Demgegenüber imponiert das Erythema exsudativum multiforme in der Mehrzahl der Fälle allerdings als selbständiges Krankheitsbild, wenn auch ganz vereinzelt ein zeitlicher Zusammenhang mit Tuberkulose beobachtet und als von dieser bedingt aufgefaßt wurde.

Im ganzen scheint es Lewandowsky kaum zu bestreiten, daß der Tuberkelbacillus, wenn er hämatogen in der Haut wirksam wird, Erscheinungen zeitigen kann, die man früher unter dem einheitlichen Bilde des Erythema nodosum zusammenfaßte. Es ist aber nicht bewiesen — wie Lewandowsky sehr richtig anführt — daß dieser Symptomenkomplex nur der Tuberkulose seine Entstehung verdankt. Im Gegenteil erscheint es ihm recht wahrscheinlich, daß verschiedene Ursachen dasselbe klinische Bild hervorrufen können, ja, daß es noch eine akute Infektionskrankheit dieser Form gibt, deren spezifischer Erreger uns noch unbekannt ist.

An diese Vorstellung anknüpfend, liegt es nun nahe, gleichsam die oben für die Tuberkulide entwickelte Vorstellungsreihe rückwärts durchschreitend, zunächst an die Beobachtungen zu erinnern, wo bei Erythema nodosum bzw. Erythema exsudativum multiforme enge Beziehungen zu andersartigen belebten Krankheitskeimen bzw. deren Toxinen nachgewiesen werden konnten. Ohne im einzelnen die Ergebnisse der bereits in der Einleitung angeführten Autoren hier zu wiederholen, erinnere ich nur an Haushalter[35]), Luzzato[61]), Legendre und Claisse[57a]), Finger[22]), Singer[81]).

Für den Vergleich mit der Tuberkulose und den Tuberkuliden ist es wichtig, darauf hinzuweisen, daß bei den echt metastatischen Dermatosen Efflorescenzen bekanntgeworden sind, die in ihren initialen Erscheinungen sowohl klinisch wie histologisch eine weitgehende Übereinstimmung mit dem Erythema exsudativum multiforme bzw. nodo-

sum zeigen. Erst im weiteren Verlauf der Dermatosen kommt es dann zu den abweichenden Veränderungen, die einmal bei der metastatischen Dermatose neben schwerster Allgemeinerkrankung zu ausgedehnten destruierenden Prozessen an der Hautdecke führen, bei den polymorphen Erythemen hingegen zu einem nur wenig ausgeprägten Krankheitsgefühl und zu in ihrer Morphe zwar imponierenden, in ihrem Verlauf aber harmlosen Hautaffektionen. Was bei den ersteren im Anschluß an eine infizierte Eingangspforte zu stärkster Überschwemmung des Organismus mit dem Krankheitserreger, zu den schwersten Allgemeinsymptomen und vielfach ausgedehntesten Hautveränderungen führt, kann sehr wohl — die heutige Anschauung über die Ätiologie der Tuberkulide im Vergleich zu der Tuberkulose mutatis mutandis auf die polymorphen Erytheme übertragen — bei entsprechend geringer Zahl der eingeschwemmten Erreger, bei entsprechender Abwehrfähigkeit des Organismus zu lokalisiert bleibenden und gutartigen Hautaffektionen bei wenig gestörtem Allgemeinbefinden führen. Es liegen hier ähnliche Verhältnisse vor wie bei den Tuberkulosen und Tuberkuliden, die ja deshalb in allererster Linie zueinander in Beziehung gebracht worden sind, weil sich in dem klinischen Krankheitsverlauf so viele Anklänge zwischen diesen beiden Dermatosen feststellen ließen. Im Hinblick hierauf sei des weiteren noch daran erinnert, wie häufig bei den polymorphen exsudativen Dermatosen die Tonsillen als Eingangspforte in Frage kommen, sowohl bei den metastatischen Dermatosen wie bei den polymorphen Erythemen; auch den sogenannten „Erkältungskrankheiten", kryptogen-septischen Prozessen, kommt eine für beide Dermatosen gleich wichtige Bedeutung zu.

Die an früherer Stelle ausführlich geschilderten Ähnlichkeiten und Differenzen im klinischen Verlauf der Erkrankungen brauchen nicht mehr besonders angeführt zu werden, es sei hier nur daran erinnert.

Die weitgehende Parallele zwischen Tuberkulose und Tuberkuliden einerseits, zwischen metastatischen Dermatosen und den polymorphen Erythemen andererseits ist weiterhin dadurch gekennzeichnet, daß man bei diesen zur Klärung der Pathogenese versucht war, auf jene für die Tuberkulide zunächst gebildete Toxintheorie zurückzugreifen. Man fand in den meisten Fällen von Erythema exs. mult. bezw. nodosum im mikroskopischen Bilde keine Erreger mehr, obwohl vielfach der ganz unter den Erscheinungen einer akuten Infektionskrankheit verlaufende Krankheitsbeginn schon frühzeitig den Kliniker seine Untersuchungen in dieser Richtung fortsetzen ließ. Was erscheint da natürlicher, als daß man an im Organismus kreisende Toxine dachte, die auf eine allerdings noch nicht geklärte Weise zu den Veränderungen an der Hautdecke führten. Aber diese Auffassung konnte auf die Dauer hier



ebensowenig zufrieden stellen, wie dies dort für die Genese der Tuberkulide der Fall gewesen war.

Eindrucksvoller ist da schon die Vorstellung von im Blute kreisenden Erregern, die in die Hautgefäße gelangen und dort abgelagert, ihre ihnen eigentümliche Wirkung entfalten. Das Ausmaß ihrer Tätigkeit wird jedoch bestimmt einmal durch den mehr oder minder stark entwickelten Gehalt des Organismus an Antitoxinen, zum anderen durch die Zahl und Virulenz der Erreger und schließlich noch durch den höheren oder tieferen Grad der cellulären Immunität.

Die Annahme einer infektiösen Ätiologie der polymorphen Erytheme ist ja durchaus begründet, wenn auch für eine eng umschriebene Form eine angioneurotische Genese nicht wohl von der Hand zu weisen ist. Die große Mehrzahl der Autoren hat die letztere jedoch zugunsten der ersteren aufgegeben und darunter ist doch zu verstehen, daß zu einem bestimmten Zeitpunkt der Entwicklung der Efflorescenzen der supponierte Erreger an dieser Stelle im Hautgewebe vorhanden sein muß, und dort seine deletäre Wirkung ausübt. Und wie wäre dann das Fehlen desselben in den Efflorescenzen bei der mikroskopischen Untersuchung anders zu erklären, als daß er dort zugrunde gegangen ist? Und was für die Tuberkulide von Lewandowsky angenommen worden ist, darf man doch wohl den polymorphen Erythemen ebenfalls zuerkennen, „da es doch große biologische Gesetze sind, die diese Vorgänge beherrschen". Mit anderen Worten, wie Lewandowsky für die ersteren, dürfen wir für die letzteren annehmen, daß dort, wo Bacillen, statt sich zu entwickeln zugrunde gehen, eine Abwehrtätigkeit im Organismus vorhanden sein muß. Auf diese Weise läßt sich auch die schon von Lenhartz betonte Tatsache erklären, daß bei den staphylo- und streptomykotischen Allgemeininfektionen die Hauterscheinungen so relativ selten sind.

Hierher gehört auch die Fraenkelsche Beantwortung dieser Frage, der einmal die wechselnde Virulenz der Staphylokokken und ferner die verschiedene Empfindlichkeit der Haut zur Erklärung heranzieht. Zu der Parallele Staphylomykose — Erythema nodosum, und Streptomykose — Erythema exsudativum multiforme führt eine andere Fraenkelsche Feststellung hinüber, nämlich, daß die streptogenen metastatischen Dermatosen bei weitem seltener angetroffen werden als die staphylogenen, obwohl durch Streptokokken verursachte Allgemeinerkrankungen an sich viel häufiger beobachtet werden als diese. Fraenkel meint, daß auf dem Blutwege in die Haut eingedrungene Streptokokken noch viel leichter unschädlich gemacht werden können, als Staphylokokken, oder anders ausgedrückt, daß die Disposition der Haut zu Erkrankungen durch vom Blute aus hineingelangte Streptokokken eine viel geringere ist, als wenn Staphylokokken eingeschwemmt werden.



Die mehrfach betonte Parallele der besprochenen Dermatosen läßt sich noch weiter entwickeln durch Vergleich der histologischen Veränderungen bei den metastatischen Dermatosen einerseits und den polymorphen Erythemen andererseits. Auf Einzelheiten will ich hier nicht mehr eingehen, da es sich lediglich um eine Wiederholung des bereits Gesagten handeln könnte. Nur kurz anführen möchte ich die charakteristischen Vergleichsmomente.

Die beim Erythema exsudativum multiforme festgestellten Veränderungen weisen mit denen der streptogen-metastatischen Dermatosen insoweit eine weitgehende Übereinstimmung auf, als bei beiden die ersten Stadien der Erkrankung weitab von dem primären Sitz der die Gewebsschädigung auslösenden Ursache, und zwar in der Epidermis gelegen sind. Während es hier durch Toxinwirkung zu ausgedehnten degenerativen Veränderungen kommt, treten eigentliche entzündliche Gewebszerstörungen an der Haut völlig zurück.

Versucht man sich auf Grund der histologischen Veränderungen eine Vorstellung von der Pathogenese des Erythema nodosum zu machen, so wird man immer und immer wieder auf die Gefäße als die Träger der auslösenden Ursache hingewiesen, der auf diesem Wege in die Haut eindringenden Schädigung, die in ihrer Wirkung nicht über die nächste Umgebung der Hautgefäße hinausgelangt. Hier kommt es zu entzündlicher Gewebsreaktion im Sinne perivasculärer Infiltration und Cutisödem unter gleichzeitigem Schwund der elastischen Fasern: ein Vorgang, der sich ungezwungen als lokale umschriebene auf die Gefäße der Cutis und ihre nächste Ungebung beschränkte Entzündung charakterisieren läßt, da im übrigen die Hautdecke keine grundsätzlich wichtigen Veränderungen aufweist. Diese eng an die Gefäße gebundenen Vorgänge weisen eine weitgehende Ähnlichkeit mit den Befunden auf, die als charakteristisch für den Beginn der staphylogenen metastatischen Dermatosen festgestellt wurden. Die dort klinisch als Erytheme mit oder ohne Quaddelbildung oder als papulöse Efflorescenzen aufgetretenen Hautmetastasen entpuppten sich histologisch als mehr oder minder ausgedehnte perivasculäre Infiltrate mit Gefäßerweiterung und Ödem von Papillarkörper und Cutis. —

Man muß sich wohl bewußt sein, daß zwischen den Tuberkelbacillen und den banalen Eitererregern gewaltige biologische Unterschiede bestehen und daher ist es notwendig, hier nochmals ausdrücklich zu betonen, daß sich die vorstehenden Erörterungen lediglich auf rein hypothetischer Grundlage bewegen, daß sie mehr Fragen stellen, als sie beantworten.

Aber wenn auch diese letzteren Ausführungen in ein Gebiet eindringen, das nicht mehr auf dem Boden des tatsächlich Nachweisbaren



liegt und vollkommen in die Hypothese hinüberführt, so sind die Fragestellungen, die sich daraus ergeben, doch geeignet, zu vertiefter und fruchtbarer Arbeit anzuregen.

Schlußsätze.

Die staphylog. metastat. Dermatosen charakterisieren sich als flüchtige Erytheme, Papeln, tiefere in der Cutis und Subcutis gelegene Infiltrate, die in ihrem Zentrum stets eine eitrige oder eitrig-hämorrhagische Einschmelzung zeigen. Demgegenüber finden sich bei den Streptomykosen erythematopapulöse, manchmal scarlatiniforme, dann bläschen- und blasenartige Veränderungen auf der Haut, die alsbald hämorrhagisch werden und schließlich ohne ausgedehntere entzündliche Veränderungen zur Nekrose führen, wenn nicht vorher der Tod eintritt.

Histologisch entspricht bei den Staphylomykosen den Pusteln, Papeln, Infiltraten ein ausgedehnter, eitriger bzw. hämorrhagisch-eitriger Entzündungsprozeß, der in naher räumlicher Beziehung zu den in den Gefäßen und dem Gewebe der Haut angesiedelten Staphylokokkenhaufen steht. Bei den Streptomykosen entpuppen sich die Hautveränderungen histologisch als eine zunächst rein toxische Fernwirkung der in außerordentlichen Mengen in den Capillaren und Blutgefäßen des Papillarkörpers und der Cutis gelegenen Erreger, ohne daß scheinbar eine Schädigung im Sinne exsudativ-zelliger Entzündung im Gewebe selbst nachweisbar wäre.

Vergleicht man die beim Erythema exs. mult. festgestellten Veränderungen mit den eben angeführten, so fällt die weitgehende Übereinstimmung der Befunde auf. Bei beiden sind die ersten Stadien der Erkrankung, weit ab von dem primären Sitz der die Gewebsschädigung auslösenden Ursache, in der Epidermis gelegen. Bei beiden Erkrankungsformen treten eigentliche entzündliche Gewebsveränderungen an der Haut völlig zurück gegenüber rein toxisch bedingten Reizzuständen.

Versucht man sich eine Vorstellung von dem Zustandekommen des Erythema exs. mult. zu machen, so wird man zwingend darauf hingewiesen, in Parallele zu dem Auftreten der Streptokokken in den Gefäßen bei streptogenen metastatischen Dermatosen das, wenn auch nur zeitweilige Vorhandensein einer Noxe irgendwelcher Art in den Gefäßen des Papillarkörpers und der oberen Cutis beim Eryth. exs. mult. anzunehmen. Man darf sogar noch weitergehen und sagen, daß es zunächst rein toxische Wirkungen dieser Noxe sein müssen, die zu den klinisch als erythemato-papulöses Exanthem, als Blasenbildungen bekannten Veränderungen führen. Histologisch entspricht diesen Gebilden ein weitab von dem primären Sitz der Erkrankungsursache

gelegenes intra- und intercelluläres Ödem der Stachelschicht und des Papillarkörpers. Dazu kommt im weiteren Verlauf der Erkrankung eine geringgradige Leukocyteneinwanderung und perivasculäre Infiltration. Alles in allem Veränderungen, wie sie dem ersten Stadium der streptogenen metastatischen Dermatose entsprechen.

Für das Verständnis der Pathogenese des Erythema nodosum wird man immer und immer wieder auf die Gefäße als die Träger der auslösenden Ursache hingewiesen. Die auf diesem Wege in die Haut eindringende Schädigung gelangt in ihrer Wirkung nicht über die nächste Umgebung der Hautgefäße hinaus. Hier kommt es zu entzündlicher Gewebsreaktion im Sinne perivasculärer Infiltration und Cutisödem unter gleichzeitigem Schwund der elastischen Fasern; ein Vorgang, der sich ungezwungen als lokale, umschriebene, auf die Gefäße der Cutis und ihre allernächste Umgebung beschränkte Entzündung charakterisieren läßt, da im übrigen die ganze Hautdecke keine grundsätzlich wichtigen Veränderungen aufweist.

Diese eng an die Gefäße gebundenen Vorgänge scheinen eine weitgehende Ähnlichkeit mit den Befunden aufzuweisen, wie sie als charakteristisch für den Beginn der staphylogenen metastatischen Dermatose festgestellt wurden.

Die staphylogenen und streptogenen metastatischen Dermatosen sind Hauterkrankungen, deren scharfe Trennung im klinischen Bilde nicht immer möglich ist. Dagegen gestattet die mikroskopische Untersuchung der Hautefflorescenzen im Einzelfalle ohne weitere Hilfsmittel bei jeder von ihnen bestimmte und nur für sie charakteristische Einzelheiten festzustellen, die in ihrem Gesamtbilde eine genaue klinische und bakteriologische Diagnose, des weiteren aber auch eine sichere Trennung von exogenen Infektionen gestatten.

Für die Klinik, die Pathogenese, und insbesondere für die Prognosenstellung ist die Kenntnis dieser Tatsache von großer Bedeutung.

Durch vergleichend pathologisch-histologische Betrachtung der Gewebs- und vor allem der Gefäßveränderungen bei den polymorphen exsudativen Erythemen — Erythema exsudativum multiforme, Erythema nodosum — einerseits und den staphylogenen und streptogenen metastatischen Dermatosen andererseits ist es gelungen, eine weitgehende Übereinstimmung im primären histologischen Aufbau und pathogenetischen Geschehen bei diesen Hauterkrankungen festzustellen.



Literatur.

[1]) Achard, Méd. moderne 1894, S. 1477. — [2]) Aschoff, Lehrb. d. pathol. Anat. 3. Aufl. — [3]) Antony, Presse méd. 1894. — [4]) Auspitz, System der Hautkrankheiten. Wien. 1881. — [5]) Besnier, Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1890, S. 1. — [6]) Biland, Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 1905, Nr. 12. — [7]) Baudin, La Pratique Dermatol. Paris. 1901. — [8]) Boeck, C., Vierteljahrsschr. f. Dermatol. u. Syph. 1883. — [9]) Bohn, Jahrb. f. Kinderheilk. 1864, Heft 4. [10]) Boinet, Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1890, S. 845. — [11]) Brieger, L., Charité-Annalen, Jahrg. IX. Berlin. 1884. — [12]) Brocq, Traitement des Maladies de la Peau. Paris. 1895. — [13]) Brunner, Berl. klin. Wochenschr. 1891, Nr. 21. — [14]) De la Camp, Charité-Annalen **28**. — [15]) Cohnheim, Allg. Pathologie. Berlin. 1882. — [16]) Demme, Fortschr. d. Med. 1888. Nr. 7. — [17]) Deutsch, Diss. Heidelberg. Mainz. 1892. — [18]) Dühring, E. v., Dieses Archiv **35**. 1896. [19]) Ehrmann in Mračeks Handb. 1902. — [20]) Etienne-Specker, Rev. de méd. 1895. — [21]) Finger, Wien. klin. Wochenschr. 1896, Nr. 25. — [22]) Ders., dieses Archiv **25**. 1893. — [22a]) Ders., II. Internat. Dermatol. Kongr. Wien 1892. — [23]) Ders., Wiener med. Presse. 1880. — [24]) Fraenkel E., Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **84**. 1917. — [25]) Ders., Ebenda **72**, 486. — [26]) Ebenda **76**. 1913. — [27]) Ders., Unna-Festschr. 1910, S. 79. — [28]) Fuchs, Die krankhaften Veränderungen der Haut usw. Göttingen. 1840. — [29]) Gans, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **56**. 1913. — [30]) Gans, Dermatol. Wochenschr. 1917, Nr. 3. — [31]) Garcia, José del Diéstro, zit. nach Dermatol. Wochenschr. **53**. 1917. — [32]) — Le Gendre et Claisse, La semaine méd. 1892. — [33]) De Gismard, Thèse de Paris. 1888. — [34]) Gougerot et Maux, Gaz. des hôp. 1913, S. 958. — [35]) Haushalter, Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1887. — [36]) Hanot et Luzet, Arch. de méd. expérim. **2**. 1890. — [37]) Heizmann, Wien. med. Wochenschr. 1896. — [38]) Hebra, F., in Virchows Handb. d. spez. Path. Bd. **3**. Erlangen. 1860. — [39]) Hebra, F. u. Kaposi, M., Lehrb. d. Hautkrankheiten. Erlangen. 1872. — [40]) Hoffmann, Charité-Annalen **27**. — [41]) Hutniel et Labbé, Arch. génér. 1896. — [42]) Jadassohn, Berl. klin. Wochenschr. 1904, Nr. 37, 38. — [43]) Ders., Fortschr. d. Med. 1888. — [44]) Ders., Lubarsch-Ostertag, Ergebnisse. 1897. — [45]) Jarisch, Hautkrankheiten 1900. — [46]) Jochmann, in Mohr u. Staehelin, Handb. d. inn. Med. — [47]) Jouillé, Thèse de Paris. 1893. — [48]) Kaposi, Lehrb. d. Hautkrankh. 4. Aufl. 1893. — [48a]) Klein, Arch. **86**. — [49]) Köbner, dieses Archiv 1869. — [50]) Koch, Josef, zit. nach Kolle-Wassermann. — [51]) Kock, Ernst, Diss. München. 1911. — [51a]) Kreibich, dieses Archiv **95**. 1909. — [52]) Kolle-Wassermann, Handb. d. pathog. Mikroorg. — [52a]) Kyrle und Morawetz, dieses Archiv **123**, H. 1. 1916. — [53]) Landois und Eulenburg, Wien. med. Wochenschr. 1867/68. — [54]) Lebet, Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1903, S. 912. — [55]) Lebreton, Semaine méd. 1894, S. 53. — [56]) Ders., Progrès méd. 1894, Nr. 5, S. 87. — [57]) Ledermann, K., Med. Klin. 1908, Nr. 19. — [58]) Lenhartz, Die sept. Erkrankungen in Nothnagels Handb. Bd. **4**. — [59]) Lewandowsky, Die Tuberkulose der Haut. Berlin. 1916. — [60]) Lewin, Charité-Annalen 1878. — [61]) Luzzato, Arch. ital. di clin. med. 1888. — [62]) Marquet, Thèse de Paris 1885. — [63]) Merk, Wien. med. Wochenschr. 1909, Nr. 38. — [64]) Ders., Internat. med. Kongr. Budapest 1909. — [65]) Merk, L., dieses Archiv **63**. 1902. — [66]) Meyer, R., Arch. f. klin. Chir. **1**. 1896. — [66a]) Moro, Münch. med. Wochenschr. 1908 u. 1913. — [67]) Neisser, M. u. Lipstein, Die Staphylokokken in Kolle-Wassermann. 2. Aufl. — [68]) Neumann, J., Wien. med. Wochenschr. 1879. — [68a]) Novak, Arch. **73**. — [69]) Odier, Gaz. méd. 1875 (zit. nach Neumann). — [69a]) Oehme, W., Arch. f. Heilkunde **18**. 1877. — [70]) Orillard et Sabouraud,



Méd. moderne. 1893. — [71]) Peron, La semaine méd. 1897, S. 105. — [72]) Pezzoli, Arch. Festschr. Kaposi. 1900. — [73]) Philippsohn, dieses Archiv **51**. — [74]) Philippsohn und Török, Allg. Diagnostik d. Hautkrankheiten. 1895. — [74a]) Pollak, Wien. klin. Wochenschr. 1912. — [75]) Polotebnoff, Unnas dermatol. Studien. Hamburg. 1887. — [76]) Ramella u. Gatti, zit. nach diesem Archiv **103**. — [77]) Rayer, Traité théor. et prat. des maladies de la Peau. Paris. 1826. — [78]) Ders., Theoret.-prakt. Darstellung der Hautkrankh. Deutsch v. Stannius. Berlin. 1837. — [79]) v. Recklinghausen, Dtsch. Zeitschr. f. Chir. 1883. — [80]) Simon et Legrain, Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1888, S. 697. — [81]) Singer G., Wien. klin. Wochenschr. 1897. — [81a]) Ders., Ebenda. 1896. — [82]) Strandberg, dieses Archiv **111**, 83. — [83]) Takahashi, A., dieses Archiv **120**. 1914. — [84]) Tanturri, V., Il Morgagni 1878 (zit. nach Neumann). — [85]) Tizzoni, zit. nach Meyer. — [86]) Török, dieses Arch. **53**. — [87]) Unna, Histopathologie der Haut. 1894. — [88]) Ders., Histol. Atlas z. Path. der Haut. 1899, H. 3. — [89]) Ders., Path. und Ther. des Ekzems. Wien. 1903. — [89a]) Uffelmann, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **10** u. **18**. — [90]) Van der Velde, zit. nach Neisser und Lipstein. — [90a]) Veiel, 3. Internat. med. Kongreß, London 1896. — [91]) Wagner, E., Dtsch. Archiv f. klin. Med. 1886. — [92]) Werther, Dtsch. Archiv f. klin. Med. 1886. — [93]) Ders., Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 31. — [94]) Widal et Thérèse, Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1894. — [95]) Ziegler, Lehrb. d. allg. Pathol. 1901, S. 601. — [96]) Zuckholdt, Diss. Berlin. 1889 (zit. nach Neumann).



Über die Beziehungen zwischen Blastomykose und Tuberkulose.

Von

Priv.-Doz. Dr. med. **Oscar Gans** und

Priv.-Doz. Dr. med. et phil. **Ernst Gerhard Dresel.**

(Aus der Hautklinik [Direktor: Prof. Dr. Bettmann] und dem Hygienischen Institut [Direktor: Geh. Rat Prof. Dr. H. Kossel] der Universität Heidelberg.)

Mit 1 Textabbildung.

Bei den infektiösen Erkrankungen der Haut, deren Erreger bekannt sind, müssen zunächst typische Veränderungen erwartet werden, die sich in dem klinischen und histologischen Bilde erkennen lassen. Daher wird eine von dem gewohnten und erwarteten Typus abweichende Form einer Dermatose uns die Frage aufdrängen: „Welche Bedingungen liegen dieser Abweichung zugrunde?" Bei dem großen Wert, den die Kenntnis derartiger Fälle für das Verständnis eines bestimmten Krankheitsbildes hat, erscheint es notwendig, jeden einzelnen derartigen von der Norm abweichenden Fall sorgfältig und kritisch zu untersuchen.

Der Patient F. Sch. wurde uns am 10. V. 1919 von der Chirurg. Klinik mit der Anfrage überwiesen: „Trichophytie oder Staphylomykosis des Halses?" Da das klinische Bild weder für die eine noch für die andere Krankheitsgruppe sprach, auch die Diagnose Tuberkulose aus gleich noch zu erörternden Gründen wieder fallen gelassen wurde, sah man sich zunächst veranlaßt, an eine Pilzinfektion zu denken. Diese Annahme erhielt dadurch eine Stütze, daß es gelang, in dem spärlichen, auf Druck aus einzelnen stecknadelkopfgroßen Hautperforationen hervortretenden, gelbgrünlichen Eiter im frischen Präparat große runde, weißlich durchscheinende Gebilde mit doppelbrechendem Rande festzustellen. Diese konnten als Hefen angesprochen werden. Diese Annahme wurde an ebensolchen frischen und auch gefärbten Ausstrichpräparaten im hiesigen hygienischen Institut (Geh. Kossel) bestätigt.

Eine weitere Untersuchung auf Tuberkulose usw. erschien daher zunächst nicht erforderlich, und es wurde nach weiteren Anhaltspunkten für die Diagnose „Blastomykose" gesucht. Der Kranke wurde in stationäre Behandlung genommen und dabei folgender Aufnahmebefund erhoben:

Pat., von Beruf Bäcker, ist nie über seine engere Heimat Baden hinaus gekommen und niemals ernstlich krank gewesen. Vor zwei Jahren bemerkte er an der rechten Halsseite einen kleinen Knoten, der sich verschieben ließ und kaum Schmerzen verursachte. Der Knoten vergrößerte sich allmählich und wurde 1917 in der hiesigen Hautklinik durch Incision geöffnet (damalige Diagnose: Folliculitis). Es trat aber darauf keine Heilung ein, sondern die Geschwulst vergrößerte sich ständig, nahm schließlich die ganze rechte Halsseite ein, brach ab und zu unter Eiterentleerung einmal auf. Der Kranke behandelte sich selbst



mit Umschlägen, suchte aber, da die Entzündung ständig größer wurde, wiederum zwecks Operation die Klinik auf.

Sch. ist ein kräftig gebauter, 50 Jahre alter Mann in gutem Ernährungszustand. Innere Organe o. B., Urin frei von Eiweiß und Zucker.

Hautbefund: Die Haut an der rechten Halsseite (s. Abb.) ist im ganzen entzündlich gerötet und infiltriert. Auf diesem entzündlich veränderten Gewebe erheben sich 2—3 cm lange und $^1/_2$—1 cm breite, dicht nebeneinander liegende cutane und subcutane Knoten von blauroter Farbe, etwa 7 an Zahl, über denen die Haut straff gespannt ist. Einzelne dieser Knoten zeigen auf ihrer Oberfläche deutliche Fluktuation und scheinen mit der Unterlage mehr oder weniger verwachsen. Auf einzelnen dieser Knoten lassen sich wieder kleinere Knötchen — mehr oberflächlich gelegen — und subdermale Pusteln feststellen. Diese Pusteln zeigen nach Eröffnung eine kleine Einsenkung, eine Basis von braunroter Farbe und gelblich-eitrigem Inhalt. Eine Kommunikation mit der Tiefe läßt sich nicht feststellen. Auf Druck entleeren sich aus einzelnen in die Tiefe reichenden Perforationsöffnungen mäßige Mengen eines eigenartig serös-hämorrhagischen, mit kleinsten Eiterbröckeln durchsetzten Exsudates. Die Barthaare sind im Bereich der entzündlichen Veränderungen z. T. geschwunden, z. T. bilden sie mit den Exsudatmassen verfilzte, dicke Krusten von braunroter Farbe. Hebt man eine solche Kruste gewaltsam ab, so tritt darunter eine schmierig-eitrig belegte, hier und da leicht blutende Ulceration mit unregelmäßig gezacktem Rand zutage, deren Basis nach Entfernung des Belages unregelmäßig höckerig, wie mit frischen Granulationen bedeckt erscheint und von schmutzig braunroter Farbe ist. An einzelnen Stellen sieht man auf dem Geschwürsgrunde jene kleinsten Eiterherdchen, wie sie sich auch in der Epidermis über den Knoten gefunden haben. Diese kleinen pustulösen Veränderungen, deren Basis ebenfalls eine oberflächlichste Excoriation bildet, gaben Anlaß in Analogie zu in der Literatur niedergelegten ähnlichen Befunden die Diagnose Blastomykose zu stützen. An der rechten Halsseite fühlt man eine kleine Drüse (submandibular), auf der linken Halsseite sind keine Veränderungen der Drüsen zu fühlen.

Nach Rücksprache mit dem Chirurgen (Dr. v. Redwitz) wurde der ganze Krankheitsherd der rechten Halsseite radikal entfernt. Die Wunde wurde vernäht und heilte bei gleichzeitiger Gabe von täglich 6 g Jodkali primär zu.

Von dem bei der Operation gewonnenen Material wurde ein Teil zur histologischen Untersuchung verwandt. Aus den tiefsten Gewebsschichten — die also mit der äußeren Haut soweit erkennbar nicht in irgendeinem Zusammenhang standen — wurden unter den selbstverständlichen aseptischen Kautelen kleine Gewebsstückchen in sterile Gefäße verschlossen und sofort im hygienischen Institut weiterverarbeitet.

Die mikroskopische Untersuchung von Quetschapparaten des frisch exstirpierten Gewebes ergab neben Leukocyten und mehr oder weniger nekrotischen Gewebsfasern und -zellen in mäßiger Zahl, runde, oft auch ovale homogen-durchscheinende Körperchen von gelbgrüner Farbe und etwa 8—10 μ Durchmesser. Bei entsprechender Einstellung dieser homogenen Gebilde ließ sich feststellen, daß manche von ihnen in einen doppelt konturierten Ring eingefaßt schienen. Vielfach standen sie auch an dem einen Pol mit einer kleineren Tochterzelle in Zusammenhang. Die Körperchen färbten sich nach Russel, Methylenblau und auch nach Gram.

Schon aus diesen Untersuchungen am frischen Material ergab sich mit größter Wahrscheinlichkeit die Hefenatur der eben beschriebenen Gebilde. Da sich außerdem aus dem bakteriologisch verarbeiteten Gewebe eine Hefe — über deren Eigenschaften weiterhin noch berichtet wird — züchten ließ, schien kein Zweifel an dem

Zusammenhang zwischen dem Krankheitsbilde und einem Pilz der Hefegruppe als Erreger mehr möglich.

Die histologische Untersuchung wurde mit Rücksicht auf die Darstellung der Hefen im Gewebe mit sämtlichen für diese angegebenen Methoden durchgeführt. Indessen gab die Vorschrift von Zimmermann, von Ziehl-Neelsen, von Giemsa, sowie auch die von Busse-Buschke angegebene Carbolfuchsinfärbung ebensowenig ein befriedigendes Ergebnis wie die einfache Hämalaun- oder Methylenblaufärbung. Dagegen bewährte sich die Russelfärbung. Die von Löwenbach und Oppenheim empfohlene Weigertsche Fibrinmethode ergab kein zufriedenstellendes Ergebnis, besser war die Gramfärbung.

Auf einem Übersichtspräparat läßt sich eine stellenweise außerordentlich starke Wucherung der Stachelzellschicht namentlich im Zusammenhang mit erweiterten Follikeln feststellen, dieser geht parallel eine entzündliche Zellansammlung in der Cutis. Dort, wo Cutis und Papillarkörper lediglich eine mäßige Erweiterung der Blutgefäße darbieten, ist die Epidermis noch unverändert. Hier finden sich neben 4—6 Lagen von Stachelzellen eine 1—2reihige granulierte Schicht, ein guterhaltenes Stratum lucidum und eine regelrechte Verhornung. Die Bildung der Reteleisten und des Papillarkörpers ist normal. Demgegenüber zeigen die am stärksten veränderten Herde ein ganz unregelmäßig gewuchertes Leistensystem. Lang ausgezogenen und breit in die Cutis vorspringenden Retezapfen, welche gegen den Papillarkörper durch eine regelmäßige Zylinderzellenlage scharf abgegrenzt sind, entsprechen Papillen, die auf das Mehrfache der Norm vergrößert erscheinen und zum größten Teil mit Zellen angefüllt sind. Diese cellulären Infiltrate reichen über die Cutis hinaus bis in die tiefen Lagen der Subcutis.

Der Akanthose des Stratum spinosum entspricht eine Volumzunahme des Stratum granulosum. Auch hier haben die einzelnen Zellen qualitativ an Größe, sowie auch quantitativ an Zahl zugenommen. Man sieht im Stratum spinosum Kernteilungsfiguren in vermehrter Zahl. Die Hornschicht nimmt an dieser lokalen Hypertrophie aller epidermalen Elemente keinen Anteil.

Die ganze Epidermis ist in den erkrankten Partien von Leukocyten durchsetzt, die hier und da zu kleinsten Mikroabscessen angehäuft scheinen. Die Veränderungen in Cutis und Subcutis sind qualitativ gleichartig. Es handelt sich um Zellansammlungen, die sich in erster Linie perivasculär, sodann aber auch perifollikulär und periglandulär um Haarbalgtrichter und Schweißdrüsen lokalisieren. In diesen Zellinfiltraten läßt sich vielfach eine im polychromen Methylenblaupräparat hellere, schärfer umschriebene zentrale Zone von der dunkler blau gefärbten Peripherie abgrenzen. In diesen Zentren finden sich neben vereinzelten Riesenzellen viele Leukocyten und vor allem aber Epitheloidzellen. Eigentliche Rundzellen finden sich nur spärlich im Übergang zu dem peripheren Anteil, der fast nur aus Lymphocyten und Plasmazellen besteht. Dazwischen verstreut finden sich noch vereinzelte Riesen- und Epitheloidzellen. Die zentralsten Abschnitte von größeren derartig aufgebauten Infiltraten zeigen deutlich beginnende Verkäsung — mangelnde Affinität zum Farbstoff, Kernzerfall, zerfallendes elastisches und kollagenes Gewebe. Dort, wo die Zellansammlungen einen mehr perivasculären Charakter tragen — auch bei den scheinbar periglandulären Herden um die Schweißdrüsen handelt es sich um solche —, treten Epitheloid- und Riesenzellen gänzlich zurück gegenüber Lymphocyten und Plasmazellen. Diese bilden vielfach mit einzelnen wuchernden Zellen der Adventitia und auswandernden Leukocyten die Zellmäntel allein. Mastzellen trifft man im Gewebe nur vereinzelt, und zwar in Form auffallend großer und nahezu kreisrunder Zellen mit großem Kern. Die Gefäße der erkrankten Hautpartien sind erweitert und mit Leukocyten und Lymphocyten gefüllt.



Eine besondere Darstellung verlangen die kleinsten Pusteln und Knötchen um die Follikel. Im mikroskopischen Bilde handelt es sich um echte intradermale und subcorneale Bläschenbildungen. Die Follikel selbst sind vielfach stark erweitert, ihr Stachelzellanteil ist sehr stark gewuchert und reicht als tiefer Zapfen bis in die Cutis.

In diesen chronisch entzündlich veränderten Geweben finden sich die Hefen nur sehr spärlich und unregelmäßig verteilt vor. Einmal liegen sie in den eben erwähnten Bläschen. Sie zeigen meist runde, aber auch ovale Formen und lassen manchmal Sprossungserscheinungen erkennen. Ihre Größe schwankt zwischen 5—10 μ. Der Körper läßt manchmal einen deutlich stärker gefärbten Rand und ein helleres körniges Zentrum erkennen.

In den intercellulären Spalten des Stratum spinosum fanden sich Blastomyceten nur vereinzelt. Zahlreicher treten sie dann wieder in den perivasculären und knötchenförmigen Infiltraten der Cutis und Subcutis auf. Hier liegen sie allein, zu zweien oder auch zu 6—8 in kleinen Häufchen zusammen und erinnern sehr lebhaft an Russelkörper, worauf ja auch schon Buschke hingewiesen hat. Auffallend erscheint allerdings, daß das umgebende Entzündungsgewebe gegenüber den Parasiten keine besondere Abwehrreaktion erkennen läßt. Die Hefen liegen einmal mehr zentral, ein andermal zur Peripherie hin, gleichsam fremd und reaktionslos in den entzündlichen Zellherden. Besonders erwähnenswert erscheint noch die Tatsache, die auch Stein bereits aufgefallen ist, daß nämlich die Hefen im Aufstrichpräparat entschieden größer aussehen als im vorher im Alkohol fixierten Schnittpräparat.

Mikroorganismen anderer Art sind in dem Gewebe nicht nachzuweisen. Insbesondere fehlen Tuberkelbacillen und waren trotz Durchsicht einer großen Anzahl von Serienschnitten nicht zu finden. Dagegen färben sich in den obersten epidermalen Zellenlagen namentlich in und über der erkrankten Hautschicht, aber auch über sonst nicht krankhaft verändertem Gewebe vereinzelte Staphylokokken, teils in wenigen Exemplaren, teils zu kleinen Häufchen angesammelt.

Zusammenfassend zeigt also die histologische Untersuchung eine starke Wucherung der Stachelzellen und über diese an Ausdehnung hinausreichend in der Cutis celluläre Infiltrate, die z. T. zentrale Verkäsung erkennen lassen. Daneben finden sich intradermale und subcorneale durch Leukocyten gebildete Mikroabscesse. In diesem krankhaft veränderten Gewebe lassen sich Blastomyceten feststellen, die, ohne eine besondere Reaktion des kranken Gewebes gerade durch ihre Gegenwart hervorzurufen, spärlich und unregelmäßig über die Krankheitsherde verteilt sind.

Klinisch handelt es sich um eine zunächst tubero-ulceröse Erkrankung der rechten Halsseite, die mehrere Jahre bestand, Neigung zu allmählichem Fortschreiten zeigte und sich histologisch als eine aus solitären perivasculären Infiltraten aufgebaute entzündliche Gewebsneubildung erwies. Diese Infiltrate sind aus Epitheloidzellen, vereinzelten Riesenzellen bzw. aus Lymphocyten und Plasmazellen aufgebaut; sie lassen im Zentrum und an der Oberfläche hier und da nekrobiotische Vorgänge erkennen. Die Oberhaut war an der Erkrankung mit einer starken Akanthose und intradermaler Bläschen- bzw. Pustelbildung beteiligt. In diesen Pusteln sowohl als auch in den Infiltraten wurden

im Schnitt dieselben Hefepilze nachgewiesen, die sich auch bereits im frischen Quetschpräparat feststellen, sowie durch den unter allen aseptischen Kautelen angestellten Kulturversuch hatten züchten lassen.

Da hiermit alle Bedingungen für den Nachweis einer Beziehung zwischen Hefepilz und der Erkrankung erbracht schienen, lag zunächst aller Anlaß vor, den Prozeß als eine durch Hefen hervorgerufene chronisch-entzündliche Hautveränderung, als eine Blastomykose anzusprechen.

Gleichzeitig mit dem Kulturversuch war auch eine Implantation des auf operativem Weg gewonnenen sterilen Materials auf Meerschweinchen gemacht worden, um die Tierpathogenität des frischen Materials näher festzustellen. Während nun sämtliche Versuche, mit dem auf Nährböden gezüchteten Hefepilz eine Erkrankung bei den Versuchstieren hervorzurufen, negativ blieben, konnte bei den nach 8 Wochen getöteten Meerschweinchen eine von den Impfstellen ausgehende echte Tuberkulose festgestellt werden.

Diese Feststellung mußte selbstverständlich unsere Annahme, daß wir im vorliegenden Falle es mit einer primären Blastomykose der Haut zu tun hätten, dahin umändern, daß es sich wahrscheinlich handeln würde um eine primäre Hauttuberkulose mit sekundärer Aufpfropfung eines Blastomycespilzes. Diese Annahme erscheint noch durch den Beruf des Mannes (Bäcker) gestützt.

Faßt man das Vorstehende kurz zusammen, so ergibt sich, daß bei einem bis dahin gesunden Manne an der rechten Halsseite ohne nennenswerte Drüsenschwellung eine chronisch-entzündliche Hauterkrankung auftrat, die über zwei Jahre bestand, zu knotiger Infiltration in Papillarkörper, Cutis und Subcutis mit sekundärer eitriger Einschmelzung führte. In dem eitrigen Sekret wurden Hefepilze festgestellt, die auch aus aseptisch gewonnenem Gewebsmaterial gezüchtet werden konnten. Da jedoch ein gleichzeitig angestellter Tierversuch das Vorliegen einer echten Tuberkulose ergab, mußte die erstere Annahme eines rein blastomykotischen Krankheitsprozesses fallen gelassen werden zugunsten der Diagnose: Tuberculosis cutis colliquativa (Skrophuloderm) mit sekundärer Hefepilzinfektion.

Die Feststellung des Tuberkelbacillus in unserem Falle und die ausschlaggebende Bedeutung, die dieser Befund für die Gesamtauffassung des Krankheitsbildes hat, legen die Frage nahe, wie weit in den bisher veröffentlichen Fällen von Hefeerkrankungen der Haut diese als reine Blastomykosen anzuerkennen sind. Weiterhin wäre zu erörtern, ob man in der Lage ist, aus den klinischen und histologischen Befunden allein die Diagnose zu sichern, oder ob unbedingt die bakteriologische Untersuchung mit sämtlichen Kautelen in jedem einzelnen Falle durchgeführt werden muß. —



Will man der Ursache für unseren doch immerhin auffallenden differential-diagnostischen Fehlschluß nachgehen, so muß man schrittweise die Klärung des Krankheitsbildes in seinem klinischen, pathologisch-histologischen und bakteriologischen Abschnitt kritisch beleuchten. Die allgemein empfehlenswerteste Methode für eine differential-diagnostische Erkenntnis, der Rückschluß von Bekanntem auf noch zu Klärendes, empfiehlt eine Gegenüberstellung unseres Falles einmal mit der Tuberculosis colliquativa, zum anderen mit den verschiedenen unter dem Sammelbegriff der Blastomykose vereinigten Krankheitsbildern.

Seit Jadassohns grundlegender Bearbeitung der Tuberkulosefrage versteht man unter der Tuberculosis colliquativa, dem Skrophuloderm, „diejenige Form der Haut- und Unterhauttuberkulose, bei welcher ein in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle en masse erweichender und perforierender circumscripter Knoten dem Krankheitsbild sein charakteristisches Gepräge gibt". Wenn auch diese Erweichung und Perforation das Hauptmerkmal bildet, so ist doch nach Zieler in den frühesten Stadien diese Erweichung nicht vorhanden, wenn sie auch augenscheinlich so frühzeitig auftritt, daß im mikroskopischen Schnitt nur dieses Stadium gefunden wird. Dieser erweichende Knoten ist, wie Lewandowsky anführt, die Primärefflorescenz, ein meist ohne akute Entzündungserscheinungen sich entwickelndes, sich zunächst nach allen Richtungen gleichmäßig ausdehnendes, also kugeliges Gebilde von anfangs derber Konsistenz, das mehr oder weniger schnell in der Mitte, und zwar in großer Ausdehnung, erweicht, Fluktuation darbietet und mit einer meist kleinen Öffnung die verdünnte blaurot verfärbte Oberfläche perforiert.

Leider liegt uns über dieses primäre Auftreten der Erkrankung in unserem Falle kein histologisch und bakteriologisch gestützter klinischer Befund vor. Die Diagnose „Folliculitis" scheint ebensosehr für wie gegen die Annahme einer primären Tuberculosis colliquativa verwertbar, kann also zur Stellungnahme nicht herangezogen werden.

Der weitere Verlauf der Erkrankung war der, daß nach der Incision im Jahre 1917 der Knoten sich ständig vergrößerte, schließlich die ganze rechte Halsseite einnahm, ab und zu unter Eiterentleerung einmal aufbrach, aber wieder zuheilte. Diese Angaben deuten schon eher auf das unter dem Namen der Tuberculosis colliquativa bekannte Krankheitsbild hin, namentlich wenn man bedenkt, daß die Neigung zu spontaner, wenn auch vielfach nur vorübergehender Heilung dem Skrophuloderm eigentümlich ist.

Als Folgezustand eines solchen Prozesses hätte man bei einer echten unkomplizierten Tuberculosis cutis coll. bei der voll entwickelten Läsion einmal auf der Höhe der einzelnen Knoten deutliche Fluktuation,

ferner deutliche Verdünnung der Haut auf der Kuppe der Knoten mit hier und da durch den eitrigen Inhalt pustelähnlich aussehendem Zentrum erwarten dürften. Daneben unregelmäßig eingezogene Narben an Stelle der aufgebrochenen, aber abgeheilten Knoten, eine Art der Narbenbildung, die ja etwas ausgesprochen Charakteristisches hat. Manchmal braucht ja auch eine Perforation nicht eingetreten zu sein und es kommt dann zur Rückbildung mit leichter Einziehung auch ohne Narbenbildung.

Vergleicht man diese Darstellung mit dem Befunde, den der Kranke bei der Aufnahme bot, so muß man eine weitgehende Ähnlichkeit feststellen. Es fanden sich auf entzündlicher Basis aufsitzend eine Reihe bis bohnengroßer cutaner und subcutaner Knoten von blauroter Farbe, von denen einzelne deutliche Fluktuation zeigten. Zwischen diesen Knoten war zwar eigentliches Narbengewebe, wie wir es nach Ausheilung von Skrophulodermherden auftreten sehen und diesbezüglich auch in unserem Falle hätten erwarten dürfen, nicht festzustellen, wenn auch einzelne dieser Knoten früher aufgebrochen waren, andere wiederum Rückbildungserscheinungen zeigten. Insbesondere waren unregelmäßige oder gar keloidartige Narbenbildungen nicht vorhanden.

Das aus den tuberkuloseähnlichen kleinen Perforationsöffnungen auf Druck in mäßiger Menge sich entleerende Exsudat wich allerdings von dem bei der Tuberculosis coll. vorhandenen erheblich ab. Die dort bei voll entwickelten Krankheitsherden stets vorhandenen charakteristischen zähen, eitrigen, häufig mit Blut, seltener mit seröser Flüssigkeit und Eiterbröckeln sowie nekrotischen Gewebsfetzen durchsetzten Exsudatmassen bestanden in unserem Falle aus mäßigen Mengen einer eigenartig serös-hämorrhagischen Flüssigkeit, die vereinzelt kleinste Eiterflöckchen enthielt. Es muß allerdings darauf hingewiesen werden, daß auch im Frühstadium der Tuberculosis colliquativa zuweilen einige Tropfen seröser oder serös-eitriger Flüssigkeit entleert werden, während es nach Jadassohn selten zu sein scheint, daß statt eitriger eine durchsichtig seröse Flüssigkeit in größerer Menge produziert wird.

Zur Unterstützung der Differentialdiagnose mag weiterhin der Sitz der Affektion am Halse als Beweis für die tuberkulöse Natur der Erkrankung herangezogen werden, da diese bei weitem am häufigsten an dieser Stelle mit der bekannten Vorliebe für den Unterkiefer lokalisiert ist. Sitzen doch hier 90% aller sekundären Fälle von Hauttuberkulose (Kennedy). Allerdings hätte man für unseren Fall nur an eine primäre, durch exogene Infektion entstandene colliquative Tuberkulose denken dürfen, da irgendwelcher Anhalt für eine Mitbeteiligung drüsiger oder anderer Organe nicht vorhanden war. Da diese Form des Skrophuloderms, wie besonders Zieler betont hat, zum mindesten selten ist, haben wir diese Diagnose mit Rücksicht auch auf den Hefe-



befund ablehnen zu müssen geglaubt. (Der weitere Krankheitsverlauf — rezidivfrei seit der Operation, d. i. seit einem Jahr — spricht allerdings sehr für eine primäre Tuberkulose.) Es kam hinzu, daß der Kranke bei Beginn der Affektion 48 Jahre alt war und man in diesem Alter eine frisch auftretende colliquative Tuberkulose kaum noch erwarten wird. Weiterhin waren eigentliche tuberkulöse Geschwüre mit ihren so charakteristischen Rändern auch nach Entfernen der Krusten bzw. Eröffnung der Knoten nicht zu erkennen. Statt der typischen tuber-



kulösen Ulcera mit weit überhängenden, livid verfärbten Rändern, deren Grund vielfach mit stark wuchernden Granulationen bedeckt ist, hier eine zwar unregelmäßig zackig umrandete, leicht blutende Ulceration, deren Basis jedoch nach Entfernung des eitrigen Belages mehr warzenartige Granulationen in zartester Ausbildung und schmutzig braunroter Farbe zeigt. Daneben sah man auf dem Geschwürsgrunde jene kleinsten Eiterherdchen, wie sie auch als der Dermatose besonders eigentümlich dicht unter und in der Epidermis zu sehen waren (siehe Abb.). Gerade diese eigenartigen Eiterherde erschwerten die Unterbringung der Veränderung bei den colliquativen Tuberkulosen sehr und gaben — zumal in ihnen die Blastomyceten im frischen Ausstrich-

präparat festgestellt wurden — Anlaß zur Annahme einer Blastomykose.

Aber nicht nur diese grob ätiologische Unterlage lenkte die Diagnose in diese Richtung. Wir waren uns selbstverständlich von Anfang an darüber klar, daß mit dem Nachweis von Blastomyceten in diesen oberflächlichen Eiterherden oder auch in dem auf Druck sich entleerenden serös-hämorrhagischen, mit Eiterflöckchen durchsetzten Sekret für die endgültige ätiologische Unterbringung des Krankheitsprozesses nichts geschehen war. Ist doch von den verschiedensten Untersuchern insbesondere von Marzinowski und Bogrow auf das überaus häufige Vorkommen von Hefepilzen bei allen möglichen anderen Dermatosen hingewiesen worden.

Bei den gegenüber der banalen Tbc. coll. cutis unbedingt vorhandenen, vorhin genauer auseinandergesetzten Abweichungen suchte man naturgemäß die Dermatose in einer anderen Gruppe der bekannten chronisch-entzündlichen Hauterkrankungen unterzubringen. Bei diesem Vorgehen gaben die Hefebefunde einen — allerdings nur scheinbaren — wertvollen Fingerzeig.

Wir konnten hier naturgemäß von dem seit Busse-Buschke unter dem Namen der Saccharomykosis bekannt gewordenen Krankheitsbilde völlig absehen. Diese, durch die charakteristische Blastomycetenpyämie mit sekundären Absceßbildungen gekennzeichnete Erkrankung, die nach mehr oder weniger langer Dauer unter Fieber, Kachexie zum Exitus führt und in ihrer klinischen und bakteriologischen Eigenart ebenso wie in der pathologisch-anatomischen und histologischen exakt durchforscht ist, kam differential-diagnostisch nicht in Frage. Dagegen schien uns eine Reihe der Fälle, die der sogenannten amerikanischen (Gilchristschen) Form der Blastomykose — der Oidiomykose — zugezählt worden sind, mit unserem Falle eine gewisse Ähnlichkeit zu haben. — Auf die weitgehenden Rückschlüsse, zu denen unsere Beobachtung in Anbetracht ihrer schließlich doch geklärten tuberkulösen Ätiologie Anlaß gibt, soll im Verlauf unserer Arbeit noch genauer eingegangen werden.

Bei den Veröffentlichungen amerikanischer Autoren handelt es sich um eine außerordentlich chronische Erkrankung, die sich in erster Linie auf der Haut lokalisiert und auch hier ihre Eingangspforte findet. Sie beginnt zwar, wir Buschke in seiner kritischen Zusammenstellung hervorhebt, in verschiedener Weise als Fleck, Papel, Pustel, Knoten, Blase, nimmt dagegen immer den gleichen Verlauf, der in manchen Fällen an die Tbc. cutis verrucosa, in anderen Fällen an das in der amerikanischen Literatur unter dem Namen des cowly-flower-carcinom bekannte Krankheitsbild erinnert. Das Hauptkennzeichen dieser, unter peripherem Fortschreiten bei zentraler Erweichung und Absce-



dierung verlaufenden Dermatose bilden papilläre Wucherungen von weicher Konsistenz, die sie wohl ihrem Gefäß- und Blutreichtum verdankt. Typisch für die Erkrankung sind daneben, wie besonders Stein hervorhebt, kleine Absceßbildungen, teils epidermoidal, teils in der Cutis gelegen, welche nach außen durchbrechen und meistens eine zähe, sanguinolente, eiterähnliche Flüssigkeit absondern, in der sich die Hefen nachweisen lassen. Gerade wie bei der Tbc. cutis verrucosa lassen sich hier 3 verschiedene Zonen unterscheiden, da sich zwischen die gesunde Haut und die braun oder dunkelblau cyanotisch aussehenden Wucherungen noch ein mehr oder weniger breiter infiltrierter, meist auch etwas cyanotisch aussehender Rand einschiebt, welcher ebenso wie das Zentrum des Erkrankungsherdes absceßähnliche Einschmelzungsherde und Ulcerationen aufweist. Spontan oder auch auf Druck entleert sich aus diesen Ulcerationen und Abscessen ein teils eitriges, teils serös fadenziehendes Exsudat.

Das klinische Bild der Oidiomykose, wie es eben kurz dargestellt worden ist, hat auf den ersten Blick mit unserer Dermatose vielleicht nur so viel gemein, als daß es sich bei beiden um Erkrankungsformen handelt, die in mancher Beziehung an tuberkulöse Prozesse erinnern. Es kommt jedoch hinzu, daß in dem Auftreten jener kleinen zarten papillären Wucherungen an der Basis der Einschmelzungsherde sowie in den eigenartigen epidermalen und intradermalen Mikroabscessen in unserem Falle ein weiteres Ähnlichkeitsmoment erblickt werden mußte, so daß — zumal mit Rücksicht auf den Hefenachweis in diesen Herden — der diagnostische Fehlschluß eigentlich sehr nahe liegen mußte.

Es kam hinzu, daß in der europäischen Literatur heutzutage eine Reihe von Erkrankungsfällen der amerikanischen Form der Blastomykose zugezählt worden sind, die in ihrem Aussehen von der eigentlichen Gilchristschen Form klinisch ebensosehr abweichen wie unser Fall und zur Unterstützung ihrer Diagnose ebenfalls dem Hefenbefund eine entscheidende Bedeutung beigelegt haben. Wir haben hier besonders ein von Kaposi im Jahre 1891 unter dem Namen der „Folliculitis exulcerans nasi" zuerst beschriebenes Krankheitsbild im Auge, das mit der Tuberkulose und besonders dem Lupus klinisch sehr große Ähnlichkeit besitzt und in mehreren Arbeiten der Wiener Schule (Brandweiner, Oppenheim, Löwenbach) zur amerikanischen Form der Blastomykose ätiologisch in Beziehung gebracht worden ist.

Kaposi wollte unter der Folliculitis exulcerans nasi „eine akut aufgetretene Eruption an der Nasenspitze" verstanden wissen, „bei welcher stecknadelkopfgroße und etwas größere bis kleinerbsengroße schlappe, rasch lochförmig eitrig einschmelzende oder grünlich nekrotisierende Knötchen entstanden, die dann unter Eiterung und warziger



Granulation ebenso viele und tiefe narbige Gruben zurückließen, worauf randständig eine dichte Reihe neuer Knötchen mit gleichem Verlauf und so fortschreitend sich entwickelten, so daß binnen weniger Wochen und Monaten der ganzen häutige Nasenanteil narbig grubig zerstört war". Während Kaposi für die 3 von ihm beobachteten Fälle den Versuch einer ätiologischen Klärung nicht durchgeführt hat, hatten Löwenbach und Oppenheim sowie Brandweiner hierbei insofern Erfolg, als es ihnen gelang, eine Blastomycetenart in den Läsionen nachzuweisen. Wie die Autoren selbst ausführen, mußte beim ersten Anblick der Nasenaffektion an Lupus gedacht werden, wenn auch immerhin in der Erscheinungsform mancherlei vom typischen Lupus Abweichendes sich darbot.

Auf Grund dieser Tatsachen kamen wir ebenfalls dazu, nachdem wir im frischen Präparat Hefen nachgewiesen hatten und nach den im vorstehenden angeführten Erörterungen, unsere klinisch an Tbc. cutis coll. erinnernde Dermatose in jene Gruppe der amerikanischen Blastomykosen — Oidiomykosen — einreihen zu wollen, die nach Art ihres Beginnes und Verlaufes mit tuberkulösen Hauterkrankungen verschiedenster Form (Tbc. cutis luposa, Tbc. cutis verr., Tbc. cutis coll.) eine gewisse Ähnlichkeit bieten. Bestärkt wurden wir in dieser Annahme noch durch die Tatsache, daß, worauf u. a. auch Finger 1906 und Stein 1914 erneut hingewiesen, haben manche der amerikanischen Formen unter dem Bilde eines Skrophuloderms verlaufen sind.

Nun erscheint im Zusammenhang mit diesen Untersuchungen und unter Hinweis auf die schließlich doch tuberkulöse Ätiologie unserer Dermatose es von ganz besonderem Interesse, darauf aufmerksam zu machen, daß die Zurückführung der Folliculitis exulcerans nasi auf eine Blastomyceteninfektion nicht unwidersprochen geblieben ist. Neben verschiedenen anderen Autoren — Jadassohn, Neisser, Touton — war es besonders Ehrmann, der auf Grund einer allerdings eigenartigen Entwicklung eines solchen Falles für dessen tuberkulöse Ätiologie eingetreten ist. Es handelte sich um eine Patientin, welche von Finger mit den typischen Formen der von Kaposi beschriebenen Dermatose demonstriert und beschrieben wurde und die seit einem Jahre bei Ehrmann mit typischem Lupus der Nase und der Ferse in Behandlung stand. Ehrmann demonstrierte den Fall in einer Sitzung der Wiener dermatologischen Gesellschaft (1906) und Finger wies damals darauf hin, daß dieser Fall — der 3., den er beobachtete — nicht dem Lupus analoge Knötchen, sondern schlappe, weiche, linsengroße Efflorescenzen zeigte, die konfluierten und eine eigentümliche fungöse Masse in der Mitte zurückließen, während an der Peripherie neue Efflorescenzen auftreten. Der Zusammenhang mit Lupus wurde zwar vermutet, es ließ sich aber ein histologischer Beweis bei der Beobachtung auf Fingers



Abteilung nicht erbringen. Histologisch handelte es sich nämlich nicht um Lupusknötchen, sondern um Granulationsgewebe mit spärlichen, epitheloiden Zellen und äußerst spärlichen Riesenzellen, ein Befund, demgegenüber Ehrmann feststellen konnte, daß sich bei der von ihm veranlaßten Untersuchung histologisch das Bild des Lupus vorgefunden habe. Dieser Fall erscheint im Vergleich mit dem unsrigen geeignet, auf die ganze Frage der amerikanischen Blastomykose ein eigenartiges ätiologisches Schlaglicht zu werfen.

Legt man sich nach dieser kurzen Gegenüberstellung der Tbc. cutis coll. sowie des als amerikanische Form der Blastomykose angesprochenen Krankheitsbildes einerseits und unseres Falles andererseits die Frage vor, wie weit man in der Lage sein dürfte, auf Grund der klinischen Beobachtung die Diagnose in der einen oder anderen Richtung zu sichern, so muß dieses, wie ja auch schon von verschiedener Seite betont wurde, unbedingt verneint werden.

Es bleibt nunmehr die Aufgabe, eine Klärung der Differentialdiagnose auf Grund des mikroskopischen Aufbaues dieser entzündlichen Granulationsgeschwülste zu versuchen.

Jadassohn schildert den typischen histologischen Aufbau der Tbc. cutis coll. als aus 3 Zonen bestehend. Das Zentrum, welches auch bei guter Schnittechnik immer mit größeren Lücken durchsetzt ist, besteht zum größten Teil aus degenerierten, polynucleären Leukocyten, mit sehr reichlichem Kerndetritus. Es folgt dann nach außen hin die eigentliche Schicht tuberkulösen Gewebes, nur sind die, dem erweichten Zentrum zunächst liegenden Zellagen häufig schon nekrotisiert. Die übrige Masse dieser Schicht bilden epitheloide Zellen und Riesenzellen in wechselnder Zahl. Weiter nach außen finden sich Lymphocyten und meist nicht sehr reichliche Plasmazellen. Diese sind auch hier wieder besonders im Bereich der Gefäße der Umgebung zu finden. Kollagen und normale elastische Fasern fehlen. Eine Veränderung der Epidermis ist über den tief gelegenen Herden meist nicht vorhanden. Wächst jedoch die Läsion gegen die Oberfläche, so wird das Epithel in der Mitte abgeflacht, während es am Rande sekundäre Wucherungen zeigen kann. Nach dem Durchbruch wächst das Epithel in die Öffnung hinein, es kann auch die Absceßwand z. T. überwachsen und die Wucherungen in der Umgebung können erhebliche Ausdehnung erreichen.

Diese Epithelveränderungen spielen auch bei der Histologie der Blastomycosis americana eine Rolle. Hier handelt es sich um eine außerordentlich hochgradige Wucherung der tiefsten Lagen der Epidermis, die sich in langen Zapfen in die Tiefe erstreckt und überall stark verbreitert ist. Diese Epithelveränderung ist, worauf besonders Buschke in seiner zusammenfassenden Darstellung hingewiesen hat, außerordent-



lich analog dem, was wir bei der Tbc. luposa verrucosa bzw. der Tbc. cutis verrucosa zu sehen gewohnt sind, nur fehlt hier die starke Hyperkeratose. Dagegen macht die Tbc. cutis papillomatosa auch in dieser Hinsicht keine Ausnahme.

Der Papillarkörper und die Cutis zeigen hochgradige Veränderungen; auch das subcutane Gewebe und bei weiterem Fortschreiten die darunter gelegene Muskulatur sind in ganz diffuser Weise kleinzellig infiltriert und weisen eine große Zahl meistens miliarer, selten ausgedehnterer Einschmelzungsherde auf. Solcher miliare Abscesse finden sich nun meist eine ganze Reihe mitten im Epithel. Sie weisen reichlich Fremdkörperriesenzellen auf. Die Bildung von Tuberkeln fehlt in den Fällen reiner Blastomykose vollständig. Wenn in einzelnen Fällen die Autoren auch histologisch eine Kombination mit Tbc. angenommen haben, so erscheint es Buschke überhaupt fraglich, ob einmal eine solche Kombination wirklich vorlag und ob andererseits die gefundenen mikroparasitären Gebilde eine ätiologische Bedeutung gehabt haben.

Stellt man zunächst einmal die Epidermisveränderungen der beiden eben geschilderten Dermatosen einander gegenüber und vergleicht sie mit den eigenen Untersuchungsergebnissen, so läßt sich für sie alle eine wenigtsens in bestimmten Stadien vorhandene Übereinstimmung feststellen. Es ist hier vor allem die Epithelwucherung, die bei allen 3 Prozessen eine wichtige Rolle spielt; bei der Blastomykose ein regelmäßiger Befund, bei der Tbc. colliquativa überall dort, wo das entzündliche Granulationsgewebe in die Nähe der Epidermis tritt oder gar nach außen durchbricht und in unserem Falle ebenfalls vorhanden als langausgezogene und breit in die Cutis vorspringende Retezapfen, welche gegen den Papillarkörper scharf durch eine regelmäßige Zylinderzellenlage abgegrenzt sind.

Diese Veränderungen werden weiterhin kompliziert durch das Auftreten von Mikroabscessen, die in der Histologie der Blastomykose eine wichtige Rolle spielen und hier erst neuerdings von Stein als besonders charakteristisch hervorgehoben wurden, ohne daß in ihnen notwendig Hefen beobachtet werden müssen. Derartige Veränderungen dürfen wir nach Jadassohn bei Tbc. coll. wohl regelmäßig überall da erwarten, wo es nach der Perforation ebenso wie beim Lupus zum Hinzutreten banaler Eitererreger mit ihren ulcerationsbefördernden Wirkungen kommt. Man mag erkennen, daß die Epidermisveränderungen nicht für eine endgültige Entscheidung zu verwerten sind, fanden sich doch in unserem Falle ausgedehnte Akanthose der Stachelzellen und miliare Leukocytenherde nebeneinander vor.

Wie verhält sich es nun bezüglich der differential-diagnostischen Bedeutung der Veränderungen in Cutis und Subcutis, wo sich ja der eigentliche entzündliche Granulationsprozeß abspielt?

Stein hat in seiner 1914 erschienenen Arbeit darauf hingewiesen, daß sich die blastomycetische, entzündliche Granulationsgeschwulst durch besondere Eigentümlichkeiten von der tuberkulösen unterscheide. Die erstere enthalte äußerst zahlreiche Riesenzellen, daneben aber als besonderes Charakteristicum mitten ins Granulom eingestreute Häufchen polynucleärer Leukocyten nach Art von sogenannten Mikroabscessen. Diese enthielten außerdem rote Blutkörperchen und Fibrin fäden. Verkäsung oder diffuse Nekrose fehlten vollständig, nur stellenweise lagen einzelne schlecht färbbare Zellen neben normal tingiblen Elementen. Diese Feststellung steht im Widerspruch zu der Behauptung Brandweiners, der in einem u. E. allerdings bzgl. der Blastomycetenfrage nicht unbedingt ätiologisch sichergestellten Falle von Folliculitis exulcerans nasi betont, daß die primären Knötchen histologisch reine Rundzelleninfiltrate seien, deren Zentrum eitrigen Zerfall, Nekrose (im Original nicht gesperrt) und Blutung zeige.

Des weiteren ist nach Stein bei der Tuberkulose die Nekrose viel kompakter, das Infiltrat sehr gefäßarm, sein Aufbau einfacher, weil ärmer an Zellformen. Polynucleäre Leukocyten sind auch im Tuberkel nur vereinzelt, nie in Form von Mikroabscessen zu sehen. Es kommt hinzu, daß sich in den Gewebsschnitten bei den Blastomykosen in wechselnder Menge die charakteristischen Parasiten finden, wobei allerdings festgestellt werden muß, daß diese in einzelnen Fällen nur äußerst spärlich und manchmal überhaupt nicht zu finden waren. Aber von diesem mikroskopischen Nachweis der Parasiten ganz abgesehen, dürften die Steinschen Annahmen, so sehr sie auch für die voll entwickelten charakteristischen Fälle den Tatsachen entsprechen mögen, nicht immer den differential-diagnostischen Erfordernissen gerecht werden können. Stein hat seine oben angeführten differential-diagnostischen Kriterien ganz allgemein für Granulationsgeschwülste aufgestellt, die durch menschenpathogene Hyphomyceten hervorgerufen werden, insbesondere betont er ausdrücklich, daß das durch das Sporotrichon Beurmanni verursachte „Sporotrichom" ein ganz identisches Aussehen bietet. Wie schon gesagt, für klinisch und histologisch ausgesprochene Fälle von Mykosen mag das zutreffen. Aber für diejenigen Erkrankungsformen, die differential-diagnostisch Schwierigkeiten, namentlich hinsichtlich ihrer Abgrenzung gegenüber den verschiedenen Tuberkuloseformen machen, dürften die histologischen Kriterien allein nicht ausschlaggebend sein. Betont doch selbst Jadassohn, ein so ausgezeichneter Kenner der Histopathologie der Tuberkulose, daß neben der außerordentlichen klinischen Ähnlichkeit des tuberkulösen mit dem mykotischen, insbesondere dem sporotrichotischen Gumma auch alle histologischen Unterschiede schwankend sind. Lewandowsky charakterisiert zwar, ähnlich wie Stein die Blastomykose, das typische



sporotrichotische Gumma durch einen Aufbau aus 3 Zonen — von außen nach innen 1. Lymphocyten und Plasmazellen, 2. epitheloide- und Riesenzellen, 3. Polynucleäre und Makrophagen. Er hebt ferner hervor, daß sich besonders das Zentrum der Granulationsgeschwulst von der Tbc. coll. durch dasFehlen jeder massigen Nekrose unterscheidet, die Leukocyten besser erhalten und vielfach auch noch Reste von Bindegewebe und elastischen Fasern vorhanden sind. Dann aber betont er ausdrücklich, daß dieses Bild keineswegs immer typisch ist und in vielen Fällen durchaus „tuberkuloid" werden kann. Und was das vollständige Fehlen von Verkäsung und diffuser Nekrose als besonderes Kennzeichen der „Mykome" betrifft, so muß hier daran erinnert werden, daß de Beurmann selbst solche Erweichungen beschrieben hat, wenn er sie auch als oberflächlicher und weniger vollständig denn beim Skrophuloderm bezeichnet. Eine besondere Beleuchtung gibt diesen Fragen noch eine Äußerung Lubarschs, der bezüglich der Nekrosen bei Tuberkulose in Aschoffs Lehrbuch ausführt: „Da diese Verkäsung aber erst allmählich im Tuberkel zur Ausbildung kommt, ist es selbstverständlich, daß nicht alle Tuberkelpilzknötchen diese Veränderung aufweisen und daß wir bei den verschiedensten tuberkulösen Affektionen Tuberkel zu Gesicht bekommen, die der Verkäsung noch nicht anheimgefallen sind und dann schwer von Knötchen anderer Ätiologie unterschieden werden können."

Der Versuch einer ätiologischen Klärung durch den Nachweis der Tuberkelbacillen im Schnitt mag für positive Befunde ausreichen, für die übergroße Zahl der Fälle jedoch, wo ein solcher Nachweis nicht zu führen ist, wäre damit nichts gewonnen.

Kurz hingewiesen wurde schon auf die wenig entscheidende Bedeutung des Nachweises der Hefen im Gewebe. — Die Parasiten finden sich nach Buschke bei der amerikanischen Form — die ja allein für uns hier in Betracht kommt — nur in sehr spärlicher Zahl, und zwar entweder innerhalb der Riesenzellen oder innerhalb der Abscesse außerhalb der Riesenzellen oder tief in den Infiltraten. In der Epidermis selbst scheinen sie frei nicht vorzukommen, sondern höchstens wieder in den interepithelialen Abscessen. Hier gilt das oben für den Tuberkelbacillus Gesagte in noch weit höherem Maße, indem sogar der positive Befund irgendeine Entscheidung für die Ätiologie des vorliegenden Prozesses nicht zu erbringen vermag. Buschke, dem wir ja die Grundlage der Blastomykosenforschung in erster Linie verdanken, betont zwar in seiner nunmehr allerdings schon über 15 Jahre zurückliegenden Monographie, daß eine zufällige Kombination von Hauttuberkulose mit Oidien, wie das mehrfach von zweifelnden Gegnern behauptet wurde, vollkommen ausgeschlossen erscheine, wenn man bedenke, daß bei sonstiger Tbc. verrucosa cutis niemals derartige Gebilde gefun-



den worden sind, wir glauben aber nunmehr durch unsere Untersuchung einen Gegenbeweis in dem Sinne geführt zu haben, daß wenigstens für die Tbc. cutis coll. — und auch für diese wurde ja die klinische Übereinstimmung mit der Blastomycosis americana betont — diese Annahme heute nicht mehr zu Recht besteht.

Wenn man berücksichtigt, daß in unserem Falle sämtliche klinischen histologischen und scheinbar auch bakteriologischen Bedingungen für die Annahme einer echten Blastomyceteninfektion vorgelegen haben, und daß nur der Ausgang des Tierexperimentes — Implantation von excidiertem Gewebsmaterial — uns schließlich auf die ätiologisch richtige Fährte geführt hat, so muß man zugeben, daß nicht Histologie oder gar Klinik, sondern lediglich die Bakteriologie, und zwar das Tierexperiment, und dieses wiederum in seiner Einstellung auf die bekannten chronisch wirkenden Entzündungserreger, insbesondere den Tuberkelbacillus, in der Lage ist, eine endgültige Entscheidung herbeizuführen.

Diese Feststellung leitet zu der letzten, aber wichtigsten Frage über: Wie weit sind in den bisher veröffentlichten Fällen von Hefeerkrankungen der Haut (Blastomycosis americana) diese als echte Blastomykosen anzuerkennen?

Wie eingangs schon geschildert, fanden sich beim Patienten Sch. im auf Druck aus einzelnen Hautperforationen austretenden Eiter an Hefezellen erinnernde Gebilde. Da jedoch neben zahlreichen Lymphocyten auch Riesenzellen beobachtet wurden, erschien die Färbung dieses Ausstrichsmaterials auf Tuberkelbacillen geboten. Das Ergebnis war negativ. Trotzdem wurde beschlossen, das operativ gewonnene Gewebsmaterial auf Blastomyceten und Tuberkelbacillen zu verarbeiten.

Das aus den tiefsten Gewebsschichten gewonnene, soweit erkennbar mit der äußeren Haut nicht in Verbindung stehende Material wurde mit der Schere zerkleinert, zwischen Pinzettenbranchen gequetscht und — um die vermuteten Hefezellen rein zu züchten — auf folgende Nährböden verimpft. Schrägagar, Agar in hoher Schicht, Bierwürzeagar in Röhrchen (schräg) und in Petrischalen ausgegossen, Löfflerserumröhrchen und Bouillonröhrchen. Die beimpften Petrischalen kamen in eine feuchte Kammer. Von jeder Sorte wurden beimpfte Nährböden bei 37° und 23° bebrütet. Nach 24 Stunden waren alle Nährböden steril, desgleichen erschienen sie nach 2—5 Tagen steril. Der sterile Befund des Schrägagars, der Serumröhrchen und der Bouillon bewies uns, daß keine äußeren Verunreinigungen oder solche, die von der Haut des Patienten oder von dem der Haut benachbarten Gewebe stammten, vorhanden waren.

Vom 6. Tage an zeigte sich, aber nur auf den bei 23° gehaltenen Kulturen, auf einem Bierwürzeschrägagarröhrchen und zwei Bierwürzeagarpetrischalen eine nunmehr von Tag zu Tag zunehmende Vergrößerung



der auf der Oberfläche liegenden aufgeimpften Gewebsfetzen mit immer deutlicher werdender Rosaverfärbung. Die mikroskopische Untersuchung dieses Wachstums ergab eine Hefe.

Kulturell verhielt sich dieselbe folgendermaßen: Bei 37° wuchs sie in Reinkultur auf allen Nährböden ziemlich spärlich, bei 23° auf folgenden Nährböden in den ersten Generationen erst spärlich und langsam, nach mehrmaligem Überimpfen aber üppig in 48 Stunden. Voraussetzung war Anwesenheit von reichlich Feuchtigkeit, die durch Zusatz von je 1 ccm steriler Bouillon zu den Schrägröhrchen erreicht wurde. Auf Schrägagar, Bierwürzeagar und Löfflerserum bildete sich ein undurchsichtiger, dicker, feucht glänzender, rosa leuchtender, etwas zäh fadenziehender Belag. Die leuchtende Rosafarbe entwickelte sich am kräftigsten auf den Löfflerserumröhrchen an der Grenze von Nährboden und Kondenswasser. In Bouillon zeigte sich ein zusammenhängender, beim Aufwirbeln fadenziehender Bodensatz von leicht graurosa Färbung. Die überstehende Bouillon blieb klar, eine Kahmhaut bildete sich nicht auf der Oberfläche. Maltose, Saccharose, Lactose wurden zersetzt. Anaerob wuchs die Hefe nicht.

Von 8tägigen Reinkulturen fanden sich in gefärbten und ungefärbten mikroskopischen Präparaten Hefezellen in der Größe von 8—10 μ mit zahlreicher Sprossung.

Um die Tierpathogenität zu prüfen, wurde von 8tägigen gut durchgeschüttelten Bouillonkulturen weißen Mäusen 1 ccm je in die Schwanzvene, subcutan und intraperitoneal eingespritzt. Die Tiere zeigten während der Beobachtungszeit keinerlei Erkrankungszeichen. Sie wurden nach 12 Wochen getötet und wiesen keinen pathologischen Befund auf. Mäuse wurden gewählt, weil sie nach Rabinowitsch besonders günstig als Versuchstiere für Hefen zu sein scheinen.

Da uns die Rosahefe als Saprophyt bekannt ist und in der Literatur nur von Vuillemin und Legrain (zit. nach Buschke) über einen Fall von pathogener Rosahefe berichtet ist, außerdem unsere Tierversuche negativ ausgefallen sind, so legten wir uns die Frage vor, ob es sich bei unserem Befunde nicht etwa um eine Laboratoriumsverunreinigung handeln könne. Dagegen spricht: 1. der Befund von hefeähnlichen Zellen im Krankheitsprozeß des Patienten und 2. das Wachstum der Hefen auf den Ausgangskulturen, und zwar auf drei verschiedenen, ausgehend von den aufgeimpften Gewebsfetzen, 3. daß keine einzige zu gleicher Zeit angelegte Kultur mit Material eines zweiten ganz ähnlichen Falles, der sich auch durch den Tierversuch als Tuberkulose herausstellte, bei dem aber im Ausgangsmaterial keine Hefezellen mikroskopisch nachgewiesen waren, Hefen als Ergebnis hatte, sondern daß alle diese Kulturen, wie die übrigen des Falles Sch., steril blieben.

Wenn wir uns nun dem Vorgehen vieler Autoren angeschlossen hätten, würde trotz des negativen Tierversuches an den Mäusen der histologische und bakterielle — mikroskopische und kulturelle — Nachweis der Hefen zur Diagnose Blastomykose genügt haben.

Gleichzeitig mit der Anlage der Kulturen waren aber zwei Meerschweinchen subcutan an der rechten Unterbauchseite mit aus der Tiefe stammenden Gewebsstückchen des Patienten Sch. geimpft. Im Laufe der nächsten Wochen vergrößerten sich bei beiden Tieren die Kniefaltendrüsen. Nach 6 Wochen wurden die Tiere getötet. Die Sektion ergab bei beiden: Rechte Kniefaltendrüse etwa haselnußgroß, linke kirschkerngroß. Peritoneum war glatt und spiegelnd, in der freien Bauchhöhle fand sich kein Erguß. Die Milz war bei beiden Tieren mäßig vergrößert und mit einzelnen stecknadelkopfgroßen Knötchen durchsetzt. Die Substernaldrüsen sind stark vergrößert, die Brusthöhle ohne Erguß, die Lungen gut verschiebbar und zeigen einzelne Knötchen. Mikroskopisch fanden sich in den Drüsen zahlreiche, in den Milzen spärliche Tuberkelbacillen. Um festzustellen, ob es sich um den humanen oder bovinen Typus des Tuberkelbacillus handele, da ja das Krankheitsbild beim Patienten ungewöhnlich verlaufen war, wurden mit der Milz ein Kaninchen und ein Meerschweinchen geimpft. Außerdem wurde der Tuberkelbacillenstamm aus den Drüsen und der Milz reingezüchtet. Die Tierversuche und die Kulturen sprachen für den Typus humanus.

Es ist nicht möglich, in diesem Zusammenhang die ganze Blastomykosefrage besonders vom bakteriologischen Standpunkt aus kritisch zu betrachten. In den meisten Arbeiten sind die Mitteilungen über die beobachteten Hefen nicht sicher genug. Wenn kein Kulturergebnis vorlag, ist eine Einordnung in die von Buschke aufgestellten Gruppen von 1. durch eigentliche Hefen hervorgerufenen Affektionen des Menschen und 2. von Oidiomykosen — bisher auf Nord- und Südamerika beschränkt — nicht möglich. Stein hat diese beiden Gruppen bestätigt und verlangt, daß der Name Blastomykose nur für die durch echte Hefearten bedingten Affektionen zu reservieren sei. Er kommt zu dem Ergebnis, daß die „bloße Anwesenheit von Hefen im Eiter oder im Gewebe geschwüriger Zerfallsprozesse an Nase und Wangen noch lange kein Beweis für deren blastomykotische Genese sei". Wir müssen noch einen Schritt weiter gehen und sagen, selbst Hefereinkultur ist noch nicht beweisend, wenn die Tierversuche negativ ausfallen, außer wenn es sich um völlig eindeutige Fälle handelt, wie die von Buschke-Busse, in dem sogar eine Reinfektion der Patientin mit eigenem Hefestamm gelang (Curtis, Hudelo-Rubens, Duval-Laederich).

Buschke sieht die Berichte von Marzinowski und Bogrow, Fabry und Kirsch, Samberger, Dubreuilh, Finger und Brand-



weiner, Oppenheim und Löwenbach nicht als beweisend an. Wir stimmen dem zu. Haben doch z. B. Löwenbach und Oppenheim trotz Lupusverdacht keinen Tierversuch zum Ausschluß von Tuberkulose gemacht und kamen ebenso wie z. B. Fabry und Kirsch und Brandweiner zur Diagnose Blastomykose bei negativem Hefezüchtungsversuch.

Erinnert sei in diesem Zusammenhange noch einmal an die von einem von uns (Gans) schon verwertete Beobachtung von Ehrmann, die einen früher Fingerschen Patienten betraf. Wenn wir nun auch noch berücksichtigen, daß bei Hansemanns Fall von Blastomykose des Zentralnervensystems Lungentuberkulose und tuberkulöse Meningitis, im Falle von Türck eine Lungen- und Drüsentuberkulose, im Falle von Versés generalisierter Blastomykose Spitzentuberkulose und doppelseitige tuberkulöse Pleuritis und Miliartuberkulose in der Milz vorlagen, dann muß man mit Türck in Erwägung ziehen, inwieweit die Hefeeinschleppungen sekundär bedingt sind. Versé kommt zu dem Ergebnis, daß für die Beurteilung des Krankheitsverlaufes die vorhergehende konsumierende tuberkulöse Infektion, welche das Haften der Hefe offenbar erst ermögliche, wichtig sei.

Sehen wir von den mit Blastomykose komplizierten Tuberkulosen oder von den mit Tuberkulose komplizierten Blastomykosen, die zum Tode führten, ab, weil es sich nicht um reine Krankheitsbilder handelt, die man also auch nicht als Blastomykosen ansprechen kann, dann werden wir bei der Häufigkeit der tuberkulösen Hauterkrankungen und Spärlichkeit von Hefebefunden als alleiniger Ursache von Dermatosen mit der Diagnose Blastomykose bei Hauterkrankungen zurückhaltend sein, bis durch eingehende Versuche in jedem Falle das Vorhandensein von Tuberkulose ausgeschlossen ist. Daß zur Diagnose Blastomykose, auch wenn Tuberkulose ausgeschlossen ist, keineswegs der mikroskopische Befund von hefeähnlichen Zellen im Krankheitsprozeß genügt, sondern daß auch immer Reinkultur gefordert werden muß, ist selbstverständlich. Bei den sich stark widersprechenden Angaben in der Literatur über die Pathogenität der Hefen für Versuchstiere ist es nicht möglich, aus der Tierpathogenität, wenn es sich z. B. nur um die bekannte Tumorenbildung handelt, Rückschlüsse auf die Pathogenität für den Menschen zu ziehen, insbesondere dann nicht, wenn beim Menschen klinisch völlig abweichende Krankheitsprozesse vorliegen, aus denen die Hefen reingezüchtet sind. Gerade die Spärlichkeit der bisher beschriebenen Hautblastomykosen gibt zu denken, wenn man berücksichtigt, wie häufig Hefepilze als Saprophyten bei allen möglichen anderen Hauterkrankungen sind. Auf diese Dinge ist insbesondere von Plaut und auch von Darier hingewiesen worden. Der letztere neigt sogar zu der Annahme, daß die als reine Blastomykosen des Men-



schen beschriebenen Fälle eher durch sekundäre Hefeinfektionen bedingt seien, die sich auf ulceröse Prozesse irgendwelcher Art aufgepfropft haben.

Werfen wir an der Hand von Krauses — eines Schülers Unnas — kritischer Sichtung noch einen kurzen Blick auf die amerikanischen Fälle von Gilchristscher Krankheit, von denen, wie Buschke sagt, leider eine Anzahl von Fällen nicht genau genug bearbeitet ist. Krause kommt zu dem Ergebnis, daß der Morbus Gilchrist ätiologisch nicht auf die Wucherungen von Hefepilzen zurückzuführen ist; daß er vielmehr seinem histologischen Bilde und seinen klinischen Eigentümlichkeiten entsprechend als neoplastische Epithelerkrankung anzusehen sei. Klinisch rufen diese Fälle den Eindruck einer Tuberculosis verrucosa cutis hervor.

Soweit aus der zugänglichen Literatur ersehen werden konnte, ist in allen diesen Fällen das Vorhandensein von Tuberkulose durch Tierversuche nicht ausgeschlossen worden.

Aus unserem Befunde und der recht mangelhaften Stütze auf bakteriologischer Grundlage, die bisher manche angeblichen Fälle von Blastomykose gefunden haben, ist die Forderung abzuleiten, daß zur Sicherung der Diagnose ganz besonders neben den verschiedenen anderen Dermatosen die Tuberkulose bakteriologisch und durch Tierversuch auszuschließen ist.

Literatur.

Aschoff, Lehrbuch der Pathologie. IV. Aufl. 1919. — Brandweiner, A., Zur Frage der Blastomykose der Haut und über ihre Beziehungen zur Folliculitis exulcerans serp. nasi. Dieses Archiv **71**. — Buschke, Die Blastomykose. Dieses Archiv **68** und **69**. — Ders., Über menschliche und tierische Sproßpilzmykosen. Dieses Archiv **47**. 6. Tagung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. Straßburg, 1898. — Busse, Die Sproßpilze im Kolle-Wassermann. Bd. 1. — Curtis, Contributions à l'étude des saccharomycoses humaines. Ann. de l'inst. Pasteur. 1896. — Dubreuilh, De la blastomycose cutanée. 5. internationaler Dermatologen-Kongreß. — Darier, zit. nach Brocq: Traité de dermatologie pratique. Paris 1907. — Duval und Laederich: Contribution à l'étude des blastomycoses. Ann. de parasitol. 1910. — Dies., La mycose de Gilchrist. Rev. de méd. T. **29**. 1909. — Ehrmann, Demonstration in der Wiener med. Gesellschaft 7. III. 1906. Dieses Archiv **82**. — Finger, Blastomycosis cutis chronica. Iconografia dermatol. 1906. — Gilchrist-Rixford, Two cases of protozoic infection etc. John Hopkins Report 1896. — v. Hansemann, Über einen Fall von Hefeerkrankung. Versammlung deutsch. Naturforscher und Ärzte. 1905. — Jadassohn, Die Tuberkulose der Haut. Mraceks Handbuch. Wien 1907. — Kaposi, Über einige ungewöhnliche Formen von Acne (Folliculitis). Dieses Archiv **26**. 1894. — Krause, Die sog. Blastomykosen der Haut. Monatshefte f. prakt. Dermatol. **41**. — Lewandowsky, Die Tuberkulose der Haut in: Enzyklopädie der klinischen Medizin. Berlin 1916. — Löwenbach, Zur Kenntnis der Hautblastomykose. Dieses Archiv **72**. — Löwenbach und Oppenheim, Beitrag zur Kenntnis der Hautblastomykose. Dieses Archiv **69**. — Lucasiewicz,



Folliculitis exulcerans. Dieses Archiv. 1891, Ergänzungsheft 1. — **Marzinowski** und **Bogrow**, Die Blastomyceten und ihre Beziehung zu Hautkrankheiten. Dieses Archiv **86**. — **Méneau**, Sur la blastomycose cutanée. Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1902, S. 578. — **Möller**, Eine ungewöhnliche Form von Acne. Hygiea 1895. — **Montgomery** und **Ricketts**, Three cases of blastomycetic infection of the skin etc. Journ. of cut. gen.-ur. diseases. 1901. — **Plaut**, Blastomykosen in **Kraus-Brugsch**: Pathologie und Therapie. Bd. II, 2. — **Oppenheim**, Hautblastomykose. Wien. med. Presse. 1905. — **Rabinowitsch**, Untersuchungen über pathogene Hefearten. Zeitschr. f. Hyg. **21**. — **Sabouraud**, Les levures et blastomycoses. La Pratique dermatol. T. **1**. — **Samberger**, Dermatitis blastomycetica. Arch. bohèm. de méd. clin. T. 5. 1904. — **Stein**, Die amerikanische Form der Blastomykose etc. Dieses Archiv **120**. — **Türk**, Ein Fall von Hefeinfektion (Saccharomykose) der Meningen. Arch. f. klin. Med. **90**. 1907. — **Versé**, Über einen Fall von generalis. Blastomykose beim Menschen. Verhandlungen der deutsch. Pathologischen Gesellschaft. München. 1914. — **Wende**, Nodular tuberculosis of the hypoderm. (Zit. nach **Zieler**.) — **Zieler**, Hauttuberkulose und Tuberkulide in **Jesionek**, Ergebnisse usw. Bd. 3.



(Aus der Böhmischen Dermatologischen Klinik in Prag [Vorstand: Prof. Dr. Fr. Šamberger].)

Röntgenstrahlenwirkung auf Psoriasis.

Von

Dr. **Karl Gawalowski,**

Assistent der Klinik.

Mit 2 Textabbildungen.

Als Bruno Bloch auf dem Kongreß für innere Medizin in Wies baden 1911 über Diathesen in der Dermatologie und schon damals über allergische Umstimmung der Haut sprach, schloß er mit den Worten „Tatsachen müssen an die Stelle der Hypothesen treten, langfristige Beobachtungen und gut fundierte Theorien!"[1]). — Der Weltkrieg hinderte die Untersuchungen, und so kann wohl heute jede Beobachtung als Stütze neuer Gedanken förderlich sein. Vielleicht finden daher folgende Zeilen Beachtung.

Über die Wirkung der Röntgenstrahlen auf Psoriasis findet man in dermatologischen und röntgenologischen Büchern und Aufsätzen nicht viel. Die meisten Autoren begnügen sich mit der Annahme, daß Akanthose und Parakeratose die Epidermiszellen radiosensibler macht. Für die Akanthose ist dies nach dem ersten Satze des Gesetzes Bergonnié-Tribondeau (größere reproduktive Kraft) zweifellos richtig. Warum aber die Parakeratose? Bedeutet sie erhöhte Vitalität? Und wie wirken die Röntgenstrahlen? Lähmend oder durch Zelldestruktion? Alle diese Fragen verdienen wohl im Lichte der neueren histologischen Untersuchungen, besonders der von Haslund[2]), und klinischen Arbeiten, hauptsächlich der von Šamberger[3]), betrachtet zu werden.

Um die eventuelle Wirkung auf das Blut bei Bestrahlung großer Flächen mit harten Strahlen zu kontrollieren, wählten wir Psoriasisfälle aus, die allgemein ausgebreitet waren. Das Resultat soll später mitgeteilt werden. Die bei diesem Anlasse erhobenen klinischen und histologischen Befunde können als Ausgangspunkt der Erwägungen dienen. Die Untersuchung der röntgenbestrahlten Psoriasishaut von Scholtz[4]) aus dem Jahre 1901 enthält natürlich keine genauen Dosierungsangaben, neuere sind mir nicht bekannt.

Bei einem Falle wurde bestrahlt an den Gliedern ohne, am Rumpf mit Filter. Ohne Filter am 1., 8. und 22. Tage bei 8 Benoist (HW 1,6) mit je $^1/_3$ Sabouraud-Noiré, Fokushautdistanz 24 cm, Felddurchmesser 11—12 cm, MA 2. Am Stamm,



von wo die beigegebenen Bilder stammen, wurde mit 1 Volldose SN bei 8 Benoist + 1 mm Al (HW 2) unter denselben Kautelen bestrahlt. Messung durch Originalradiometer, Kontrolle durch Intensimeter nach Fürstenau und Umrechnungstafel nach Mayer F. M. Apexinstrumentarium, Siederohr Watt.

An den Gliedern des Pat. (V. M., 20 J., Arbeiter, Anamnese belanglos, Psor. univers. annul.) wurde zuerst am 10. Tage auffallendes Abblassen der Papeln beobachtet, der ein langsames Abflachen folgte. Gleichzeitig wurden die Schuppen fester und in toto leichter ablösbar. Die früher überall auftretenden punktförmigen Blutungen fehlen. Dabei beginnt leichte Pigmentierung um die Efflorescenzen, die später dunkler wird. Am 28. Tage lösen sich ohne jede Salbenbehandlung die letzten Schuppen im Bade ab.

Am Stamme tritt, außer lebhaft roter Pseudoreaktion am 1. und 2. Tage, vom 7. Tage an Abblassen der Papeln, rasches Abflachen und bald Abschuppung ein. Starke Pigmentierung auch der gesunden Umgebung folgt.

Histologisch wurden untersucht zwei Papeln derselben Gruppe am Rücken, eine vor, die zweite am 13. Tage nach Bestrahlung. Vor der Behandlung: Mächtige Parakeratose, fast alle Hornzellenumrisse erhalten, mit färbbarem flachen Kern. Die Körnerschicht enthält wenige feine Keratohyalinkörnchen, meistens nur in einer Zellenreihe. Ödem der Stachelschichtzellen deutlich ausgeprägt. Die Basalzellen in lebhafter Proliferation, Papillen schmal, in den unteren Partien mit starker Zellinfiltration. Die suprapapilläre Schicht enthält 5—12 Zellreihen. Im Corium große Wanderzellenhaufen. In der Epidermis sind an zwei Stellen Leukocytenhaufen („Epidermoidalabscesse") zu finden, sonst nur vereinzelte Leukocyten (s. Abb.).

Nach der Röntgenbestrahlung ist in der Hornschicht nur hier und da in der obersten Lage ein Zellkern zu sehen. Die Körnerschicht ist sozusagen vollgestopft mit Keratohyalinschollen. Mit Pikrocarmin ist Eleidin nachweisbar. Auffallend ist die verminderte Infiltration im Corium — fast das einzig Pathologische. Auf die Röntgeneinwirkung deuten nur hie und da gequollene Kerne der Basalzellen hin, einige schattenhaft gefärbte Kerne der Reteschicht und das reichliche, meistens intracellulär gelegene feingekörnte Pigment in den Basalzellen und im Corium.

Wenn wir die Psoriasis auf Grund der großen histologischen Arbeiten Munros, Sabourauds und Haslunds (l. c.) sowie der scharfen klinischen Beobachtungen Šambergers[3]) als eine chronische eitrige Entzündung betrachten, welche ihre klinische und histologische Eigenart der parakeratotischen Diathese verdankt, müssen wir uns die Wirkung kleiner Röntgendosen als Reiz-, nicht als Zerstörungswirkung vorstellen.

Die in ihrer Vitalität konstitutionell geschädigte Epidermis reagiert auf eingedrungene entzündungserregende Keime auf zweierlei Art: Erstens durch stärkere Proliferation der Basalzellen und mangelhafte Verhornung, zweitens durch Heranziehung der Hilfskräfte der Entzündung. Ersteres kommt ihr zugute. Die reaktiven Epidermoidalabscesse werden rasch in der Hornschicht begraben, und nicht wie sonst durch sie zurückgehalten. Die Röntgenbestrahlung in kleinen Dosen kann die Tätigkeit der Zellen anregen, solange sie keine degenerative Wirkung auf die Zellkerne [Rost[5]] ausübt. Die mehr radiosensiblen Basalzellen verlangsamen die Proliferation, sie werden leicht



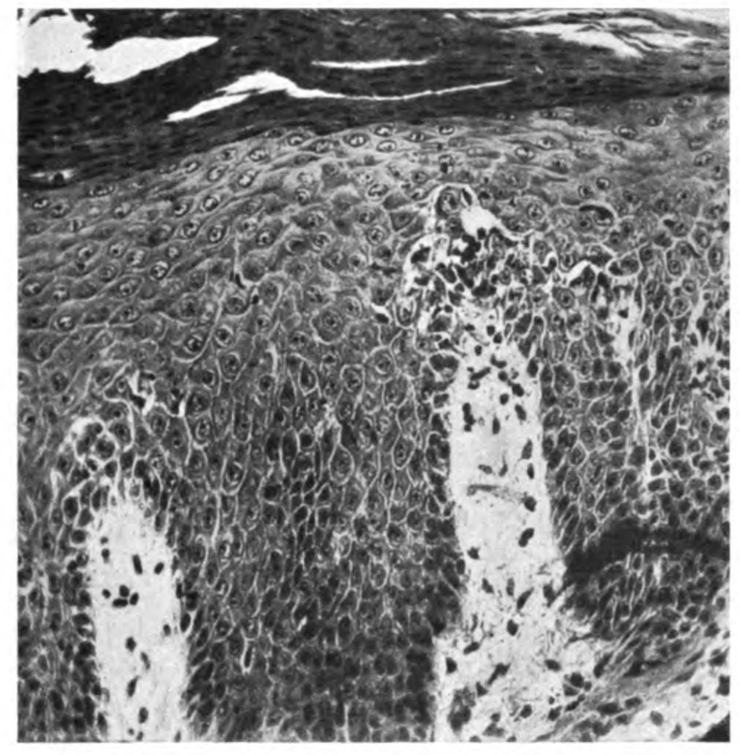


Abb. 1.

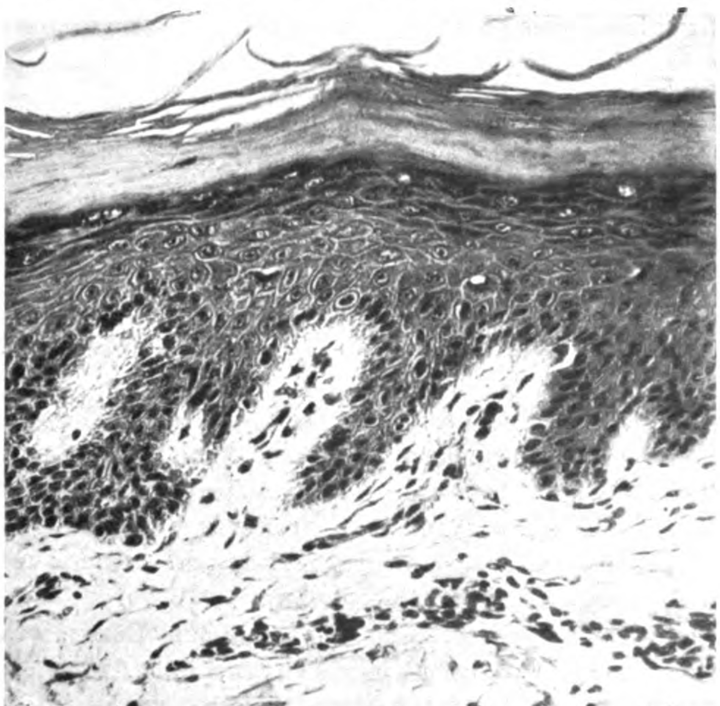


Abb. 2.

Mikrophotographie H. J. Rejsek.

geschädigt — alles andere wird aber angeregt. Daher die Beseitigung der verminderten Vitalität, welche vor dem zur Parakeratose geführt hat. Der Verhornungsprozeß wird wieder normal. Daher auch die vermehrte Pigmenterzeugung (Meirowski-Theorie). Da aber einzelne Zellen doch geschädigt werden, wie es bei nichthomogenen Strahlen infolge Fleckwirkung selbstverständlich ist und wie auch das histologische Bild zeigt, müßte auch stellenweise reaktive Infiltration stattfinden. Durch diese Vermehrung der Infiltration und Sperre des Abschubes durch festere Hornschicht sollte es nun zu größeren Infiltraten in der Epidermis kommen. — Wenn auch nicht zu makroskopischen Abscessen, müßten doch zumindest die Papeln mehr entzündlich, d. h. röter erscheinen.

Klinische Symptome und parallel das mikroskopische Bild zeigen aber gerade das Gegenteil: die Entzündung wird geringer. Es mußte daher die Einwirkung der entzündungserregenden Keime ausgeschaltet werden, u. zw. entweder durch Abtötung durch die Strahlen, oder es mußte eine unsichtbare Abwehrreaktion stattfinden. Erstere Möglichkeit erscheint bei den angewandten Dosen auf Grund zahlreicher Experimente verschiedener Autoren (Beer und Schulz, Bergonnié seien genannt) ausgeschlossen. Bleibt nur die zweite: Die Vitalität der gefährdeten Zellen wurde erhöht, Hilfskräfte sind entbehrlich geworden. Eine noch einfachere Erklärung wird aber möglich, wenn wir der Hypothese einer inneren Sekretion der Haut gedenken, welche Bloch[6]), Hoffmann[7]) und Merck[8]) aufgestellt haben. Bloch hat sogar die lokale Cellularimmunität gegen Trichophyton experimentell übertragen können. Es ist sicher denkbar, daß auch gegen pyogene Keime lokale Schutzkörper gebildet werden können. Die nicht ganz geklärten serologischen Verhältnisse gestatten wohl diese Deutung, die noch mehr an Wahrscheinlichkeit gewinnt, wenn wir der guten Erfolge der Röntgenbehandlung bei Sycosis staphylogenes und Acne gedenken. Auch die allgemein bekannte Tatsache, daß sekundäre Pusteln bei geröntgten Ekzemen rasch eintrocknen, könnte verwertet werden.

Wir können also folgern: Die Behandlung der Psoriasis durch kleine Röntgenstrahlendosen wirkt in drei Richtungen: erstens hebt sie die Vitalität der konstitutionell dyskratischen Epidermis, und führt so statt zur Parakeratose wieder zu normaler Verhornung. Zweitens hebt sie die natürliche Resistenz der Zellen, und drittens regt sie die innere Sekretion lokaler Schutzkörper an.

Ein Beweis für diese Erklärung ist, daß höhere Dosen, welche nicht mehr anregend, sondern schädigend wirken, das Aufschießen neuer Efflorescenzen in der Umgebung alter bewirken, wie es ja oft klinisch beobachtet wurde und nachdrücklich von Hoffmann[9]) betont wird.

Die dyskratischen Hautstellen reagieren auf das entzündungserregende Agens, hier Röntgen, ebenso wie es für andere Ursachen Šamberger bereits erklärt hat[3]).

In diesem Lichte erscheint es nun auch begreiflich, warum wir die Rezidive durch Röntgenbehandlung nicht verhüten können, wohl aber aufschieben durch prophylaktische Bestrahlung [nach 3 Wochen $^1/_2$ SN, Hoffmann[9])]. Die Dauerwirkung kleiner Dosen ist zeitlich beschränkt. Nach Abklingen der Wirkung reagiert die parakeratotisch dyskratische Haut auf einen neuen Angriff wieder mit Psoriasis, anstatt mit banalen, evtl. eitrigen Formen — um so mehr, da auch die Schutzkörperbildung wieder aufgehört hat. Ob nun nach Freund[10]) die Schuppen blutig abgekratzt werden, oder nach F. M. Meyer[11]) härtere Strahlen verwendet werden — Rezidive können wir ebensowenig verhüten, wie wir es durch Salben können.

Wenn auch eingehendere, besonders histologische Untersuchungen notwendig sind, um die Röntgenwirkung während der Latenzzeit zu kontrollieren, erscheint doch der geschilderte Gedankengang eine kräftige Stütze einerseits der Bloch-Hoffmannschen Annahme, andererseits von Šambergers These:

„Die Psoriasis ist m. A. nach eine eitrige Dermatitis, die durch einen beliebigen, die Epidermis schädigenden und irritierenden Reiz bei einem Menschen mit parakeratotischer Diathese hervorgerufen werden kann, die einzig und allein die Ursache dessen ist, daß auf der kranken Haut nicht die banalen eitrigen, sondern die typischen psoriatischen Efflorescenzen entstehen." Und weiter „die parakeratotische Diathese ist nämlich eine Dyskrasie der zur Keratinisation bestimmten epithelialen Zellen" (Dermatol. Wochenschr. 1918, S. 715).

Literatur.

[1]) Dieses Archiv **109**, 527. 1911. — [2]) P. Haslund, Die Histologie und Pathogenese der Psoriasis. Dieses Archiv **114**, 427. 1913. — [3]) F. Samberger, Ein bis jetzt unbeschriebenes Symptom der Psoriasis usw. Dermatol. Wochenschr. **67**, 687. 1918. — [4]) W. Scholtz, Über den Einfluß der Röntgenstrahlen usw. Dieses Archiv **59**, 259. 1901. — [5]) G. A. Rost, Wirkung von Röntgenstrahlen usw., Strahlentherapie **6**, 269. 1915. — [6]) Br. Bloch, Stoffwechsel- und Immunitätsprobleme in der Dermatologie. Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 1917, Nr. 31, S. 993 (bei Hoffmann, Nr. **39** bei Christen, J., 1919 durch Druckfehler falsch zitiert). — [7]) E. Hoffmann, Über Esophylaxie usw. Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 45. — [8]) Siehe Merck, Dtsch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 4. — [9]) Hoffmann, Bedeutung der Strahlenbehandlung usw. Strahlentherapie **7**. 1916. — [10]) L. Freund, Röntgenbehandlung der Psoriasis, Strahlentherapie **6**, 485. 1915. — [11]) F. M. Meyer, Zur Anwendung der Röntgenstrahlen. Strahlentherapie **5**, 228. 1914.

Mai 1920.



(Aus der Anatomie des Hafenkrankenhauses in Hamburg [Prosektor: Dr. A. V. Knack].)

Über die Beziehungen zwischen der Farbe des Kopfhaares und der langen Körperhaare in ihrer Bedeutung für die gerichtliche Medizin.

Von

Dr. **W. Gieseler,**

Assistent der Anatomie.

Anläßlich eines Falles von Leichenzerstückelung, der in Hamburg 1913 zu Beobachtung kam und von Maes 1915 (Arch. f. Kriminalanthr. Bd. 63) eingehend beschrieben wurde, tauchte die Frage auf, ob ein Mensch mit schwarzem Kopfhaar blonde Achselhaare haben könnte. Die vorliegende Literatur gab seiner Zeit über diese Frage keinen Aufschluß, und Groß erklärte in seinem Nachwort zu der Arbeit von Maes das Fehlen jeder Zusammenstellung über die Färbungen der Körperhaare in ihren Beziehungen zur Farbe der Kopfhaare für einen empfindlichen Mangel unserer gerichtlich-medizinischen Literatur. Erneut empfanden wir diesen Mangel, als hier im August 1919 ein weiterer Fall von Zerstückelung vorkam, der bisher noch keine Aufklärung gefunden hat.

Die Auffindung und Einlieferung der Leichenteile erfolgte damals in drei Gruppen.

Am 26. VIII. wurden eingeliefert:

1. die Arme, beide im oberen Drittel des Oberarmes abgesetzt,
2. die Beine, beide eben unterhalb des Trochanter major abgesetzt. Dabei fanden sich am Schnittrande der Haut des rechten Oberschenkels einige zu den Pubes gehörige „blonde, einen Stich ins Rötliche aufweisende bis 4 cm lange Haare“,
3. ein Teil der rechten Brustwand; an der Haut der Achselhöhle fanden sich „spärliche 2—3 cm lange blonde Haare“,
4. ein Hautmuskellappen der rechten Unterbauchgegend mit „bis 4 cm langen blonden Schamhaaren, die einen Stich ins Rötliche zeigten“,
5. ein Hautmuskellappen der linken Oberbauchgegend, und 2 weitere Hautmuskellappen, die offenbar den beiden Gesäßhälften angehörten,
6. ein Herz von 190 g Gewicht,
7. eine Leber von 1000 g Gewicht.

Sämtliche Teile waren stark anämisch.



Am 30. VIII folgten dann:

1. die Halsorgane mit Lungen, davon der rechte Unterlappen gesondert in 4 Stücken,
2. der fehlende Teil des Thorax; an der Nackenhaut saßen einige hellblonde Haare,
3. ein unterer Rumpfteil mit Becken und den Oberschenkelstümpfen; am Damm kleine rötliche blonde Härchen,
4. ein Stück Dünndarm mit Mesenterium,
5. ein männliches Genitale mit „rotblonder Schambehaarung".

Am 1. September folgte der Kopf, der mit „langem dunkelblonden Haar bedeckt ist, das einen deutlichen Einschlag nach rotbraun trägt".

Kriminelle Leichenzerstückelungen gehören ja zu den Seltenheiten. Dagegen sind zufällige Zerstückelungen von Wasserleichen nichts Seltenes. Wir sehen hier jedenfalls jedes Jahr eine ganze Reihe von Wasserleichen, die durch die Einwirkung der Schiffsschrauben zerstückelt sind.

Daß Beobachtungen über die Farbe der Körperhaare bisher nicht vorliegen, erklärt sich nicht schwer: für die praktische Medizin ist die Farbe der Körperhaare ohne Bedeutung und in der gerichtlichen Medizin hat sie auch da, wo man es eigentlich erwarten sollte, bei der Identifizierung von Leichenteilen, bisher nur eine untergeordnete Rolle gespielt.

Ziemke (Krimin. Zerstückelung von Leichen und die Sicherstellung ihrer Identität. Vierteljahrsschr. f. ger. Med. 1918, Bd. 56 Suppl.), der kürzlich über etwa 80 Fälle von Leichenzerstückelung berichtete, erwähnt außer dem Falle von Maes nur noch einen einzigen, bei dem die Farbe der Körperhaare zur Identifizierung herangezogen wurde. Die Wichtigkeit, den die Frage nach diesen Beziehungen im einzelnen Falle einmal gewinnen kann, möchten wir als ausreichenden Grund ansehen, eine kleine Beobachtungsreihe über die Farbe der Körper- und Kopfhaare in ihren Beziehungen zueinander vorzulegen, zumal sich in der Literatur nur ganz wenige und unvollständige Bemerkungen über die Farbe der Körper- und Gesichtshaare finden. Eine der wenigen Angaben dieser Art ist die sich zuerst bei Pfaff (Das menschliche Haar in seiner physiolog., patholog. und forensischen Bedeutung. Leipzig 1866) findende, daß die „meisten Menschen" rötliche Scham- und Achselhaare haben. Gruber (Kosmos 1911, Heft 5, S. 181) weist darauf hin, daß die Farbe der Augenbrauen und des Bartes nie ganz mit jener der Kopfhaare übereinstimmt und bemerkt, daß die sog. „Mücke" stets heller sei als der Schnurrbart. Über die Kopfhaare macht er keine Angaben. Ferner macht Groß (Handbuch für Untersuchungsrichter, 6. Aufl.) darauf aufmerksam, daß man aus der Farbe der Augenbrauen nie auf die Farbe des Kopfhaares schließen kann.



Unsere Beobachtungen wurden an 584 in Hamburg ansässigen männlichen Personen im Alter von 15 bis 60 Jahren gelegentlich einer von Herrn Prosektor Dr. Knack im Auftrage des Hamburger Arbeitsamtes vorgenommenen Reihenuntersuchung auf körperliche Tauglichkeit für Bergarbeit gemacht; sie beziehen sich also auf Angehörige einer Bevölkerung, die, wie Kirchenpaur gelegentlich der großen im Jahre 1877 von Virchow veranlaßten statistischen Erhebung über die Farbe der Kopfhaare, der Augen und der Haut bereits erwähnte, als „gemischt" zu betrachten ist und somit als geeignetes Material für die beabsichtigten Erhebungen angesehen werden kann.

Die uns interessierende Frage ist: Bestehen zwischen der Farbe der Kopfhaare und der Farbe der langen Körperhaare, also der Scham- und Achselhaare, konstante Beziehungen, so daß wir in der Lage sind, aus der Farbe einer dieser Haargruppen auf die einer anderen sichere Schlüsse zu ziehen? Unter Farbe der Haare ist im folgenden die Farbe ihrer Gesamtheit im auffallenden Lichte zu verstehen. Bei der ungeheuren Mannigfaltigkeit der feinen Farbabstufungen ist ein gewisses Schematisieren nicht zu umgehen; wir glauben aber mit den im folgenden gebrauchten 10 Farbbezeichnungen im wesentlichen auszukommen. Sie decken sich ungefähr mit den in England zur Erhebung statistischen Materials über Haar, Haut und Augenfarbe benutzten Farbbezeichnungen (Journ. of the Antropolog. Institute of Great Britain and Ireland, 1878, Vol. VII). Oesterlein (Das menschliche Haar, Tübingen 1874) hat darauf aufmerksam gemacht, daß das Kopfhaar bisweilen aus verschieden gefärbten Einzelhaaren besteht, und Groß zitiert einen von Loock beobachteten als Rarität anzusehenden Fall, bei dem helle und dunkle Haare neben einander die Pubes zusammensetzen. Häufig scheint uns die verschiedene Färbung der einzelnen Kopfhaare nicht zu sein, dagegen hatten wir den Eindruck, daß die langgetragenen Haare des Vorderkopfes nicht selten ihre ursprüngliche Farbe ändern, so daß zur Bezeichnung der Kopfhaarfarbe im wesentlichen die kürzer getragenen Haare des Hinterkopfes herangezogen wurden. Als „schwarz" bezeichneten wir die dunkelsten bei unserm Material zur Beobachtung kommenden Farbtöne, wobei wir uns aber genau darüber klar bleiben, daß das Wort „Schwarz" nur im Sprachgebrauch des täglichen Lebens benutzt ist.

Der Übersichtlichkeit halber stellen wir unsere Ergebnisse in Tabellen zusammen. Sie dürften ohne weitere Erläuterung verständlich sein und lassen Raum für alle unter Benutzung der 10 Bezeichnungen möglichen Kombinationen. Die in den einzelnen Feldern eingetragenen Zahlen geben an, wie oft die betreffende Farbkombination realisiert war.



Tabelle I.

		Kopfhaar										
		schw.	dunkelbraun	braun	rotbraun	dunkelblond	dunkelrotblond	rot	rotblond	blond	hellblond	Summe
Schamhaar	schwarz	13				1						14
	dunkelbraun	29	4	1		11			1	4		50
	braun	17	1	3		31		1	3	23		79
	rotbraun	5		1	2	11			1	5		25
	dunkelrotblond	9	2			43				15	1	70
	dunkelblond						1		1			2
	rot			1	1			5	7	4	2	20
	rotblond	1		1	1	10		2	12	103	45	175
	blond					8			1	100	10	119
	hellblond									3	16	19
	Pubes fehlen	1	1			2			1	5	1	11
	Summe	75	8	7	4	117	1	8	27	262	75	583

Tabelle I gibt über Kopf- und Schamhaare Auskunft. Sie zeigt zunächst, daß die Farbe der Schamhaare meist von jener der Kopfhaare abweicht. Farbgleichheit besteht in 199 von 584 Fällen, d. h. also in etwa $^1/_3$ der Fälle, $^2/_3$ der Fälle zeigt Verschiedenheit der Farbe; Dinge, die wie manche andere unserer Feststellungen dem Dermatologen aus der Anschauung wohl geläufig sind, aber doch einmal zahlenmäßig festgelegt werden sollen. Dunkler als die Kopfhaare waren die Schamhaare 281 mal, heller 93 mal, sie fehlten 11 mal. Man kann also für unser Material behaupten, daß die Schamhaare durchweg etwas dunkler getönt sind als die Kopfhaare. Rote oder ins Rote spielende Farben der Kopfhaare finden sich 40 mal, Schamhaare, die diese Farbe aufweisen, hingegen 222 mal, also weit häufiger. Weiter läßt sich aus der Tabelle ablesen, daß bei stark pigmentierten Schamhaaren rote Töne oder helle Farbe der Kopfhaare fehlen, ebenso finden sich bei ausgesprochen pigmentarmen Schamhaaren nie rote oder stark pigmentierte Kopfhaare. Umgekehrt finden sich aber bei dunklem Kopfhaar Schamhaare, die in ihrer Farbe zwischen rotblond und dunkel variieren und bei hellem Kopfhaar Schamhaare, die sich in ihrer Farbe zwischen hellblond

und dunkelblond bewegen, wenn auch hier festzustellen ist, daß die Schamhaare bei dunklem Kopfhaar nie ausgesprochen pigmentarm, bei hellem Kopfhaar nie stark pigmentiert sind. Aus den mittleren Tönen, die ausgesprochene Variierung zeigen, greifen wir nur noch die auffällige Farbe des Rot heraus. Rote Schamhaare finden sich bei Kopfhaaren aller Tönungen, abgesehen von den stark pigmentierten. Bei rotem Kopfhaar sind die Schamhaare meist ebenfalls rötlich, aber es findet sich auch ein Fall, in dem sie braun sind.

Tabelle II.

Achselhaar \ Kopfhaar	schw.	dunkelbraun	braun	rotbraun	dunkelblond	dunkelrotblond	rot	rotblond	blond	hellblond	Summe
schwarz	11										**11**
dunkelbraun	19	3			12			1	2		**37**
braun	14		4		21		1		12	1	**53**
rotbraun	20	3	2	1	21				7	1	**55**
dunkelblond	4				22				6		**32**
dunkelrotblond											
rot			1	1	2	1	5	5	9	5	**29**
rotblond	6	1		2	25		2	20	136	56	**248**
blond					9				74	3	**86**
hellblond									3	7	**10**
Achselhaare fehlen	1	1			5			1	13	2	**23**
Summe	75	8	7	4	117	1	8	27	262	75	**584**

Tabelle II zeigt die entsprechenden Verhältnisse für Kopf- und Achselhaare. Gleichfarbigkeit besteht hier 147 mal, d. h. die Achselhaare weichen öfter als die Schamhaare in ihrer Farbe von der der Kopfhaare ab; heller waren sie 121 mal, dunkler 293; ihr Fehlen war in 23 Fällen festzustellen. Rötliche Farbtöne finden sich hier häufiger als bei den Schamhaaren, sie kommen auf insgesamt 332 Fälle, reines Rot der Achselhaare findet sich 29 mal und ist auf alle Farbtöne der Kopfhaare zwischen Braun und Hellblond verteilt. Bei rotem Kopfhaar finden sich Achselhaare, die die gleichen Töne wie die Schamhaare in diesem Falle aufweisen.

Tabelle III.

Schamhaar \ Achselhaar	schw.	dunkelbraun	braun	rotbraun	dunkelblond	dunkelrotblond	rot	rotblond	blond	hellblond	fehlen	Summe
schwarz	10		1	1				1			1	14
dunkelbraun		26	3	15	3		1	1	1			50
braun	1	6	37	16			1	18				79
rotbraun			2	14				4			5	25
dunkelblond		5	6	5	27			19	5		1	70
dunkelrotblond							1	1				2
rot							17	2			1	20
rotblond			1	1			8	159	6			175
blond			1	1	2			26	74		15	119
hellblond				2				7		10		19
fehlen							1	10				11
Summe	11	37	53	55	32		29	248	86	10	23	584

Tabelle III gibt eine Übersicht über Achsel- und Schamhaare. Gleichfarbigkeit besteht hier 374 mal, heller als die Schamhaare sind die Achselhaare 100 mal, dunkler 76 mal, d. h. die Achselhaare sind durchweg heller als die Schamhaare oder mit ihnen gleichfarbig.

Gleichfarbigkeit von Scham-, Achsel- und Kopfhaaren findet sich unter dem gesamten Material von 584 Fällen 118 mal, d. h. also in etwa 20%. Hiervon waren die gesamten Haare: schwarz 10, dunkelbraun 4, braun 2, rotbraun 1, dunkelblond 16, rot 3, rotblond 11, blond 65 und hellblond 6 mal.

Aus Tabelle III ergibt sich für schwarze Scham- und Achselhaare ebenfalls die Zahl 10, d. h. also, wenn Scham- und Achselhaare schwarz sind, so sind es auch die Kopfhaare. Für den Fall, daß Scham- und Achselhaare hellblond sind, was sich 10 mal fand, kann hingegen nicht auf hellblondes Kopfhaar geschlossen werden, da Gleichfarbigkeit von Kopf-, Achsel- und Schamhaaren nur 6 mal vorkommt. Auffallend ist die relative Häufigkeit der Gleichfarbigkeit bei blonden Haaren mit 65 Fällen. Da insgesamt 262 mal blonde Kopfhaare vorkommen, so



ergibt sich, daß bei 21% der Blonden auch Scham- und Achselhaare blond sind. Blonde Scham- und blonde Achselhaare zusammen fanden sich 74 mal, blonde Scham-, Achsel- und Kopfhaare 65 mal; wenn also Scham- und Achselhaare blond sind, so sind in 81% auch die Kopfhaare blond.

Für die mittleren Farben läßt sich bei Nebeneinanderstellung von Achsel-, Scham- und Kopfhaaren keinerlei Gesetzmäßigkeit feststellen, es finden sich fast alle überhaupt denkbaren Kombinationen verwirklicht.

Auf eine eingehende Zusammenstellung über Haarfarbe und Farbe der Iris verzichten wir, darüber liegt die große von Virchow veranlaßte und bearbeitete Statistik vor. Nach ihm zeigt der „blondeste Typ in allen Fällen einen gewissen Mangel an Pigment, gelbe, diffuse Färbung der Haare, schwachgelbliche Färbung des Rete und gänzlichen oder nahezu vollständigen Mangel der Färbung des eigentlichen Irisgewebes. Bei dem brünetten Typus ist das Umgekehrte der Fall". Als Hinweis darauf, wie selten aber solche wohlcharakterisierten Typen sind, greifen wir die Fälle mit blonden Kopf-, Scham- und Achselhaaren heraus. Die Farbe der Iris war in diesen 65 Fällen: blau 9 mal, graublau 45 mal, braun 11 mal. Durchweg läßt sich sagen, daß bei hellen Haaren blaugrau und graublau überwiegt, bei dunklen braun, aber Kombinationen von dunkeln Kopfhaaren und blaugrauen Augen- und hellem Kopfhaar und braunen Augen sind anzutreffen, wenn auch immerhin selten. Über das Verhältnis der Farbe des Barthaares zum Kopfhaare haben wir auf Grund unseres Materials dem nichts zuzufügen, was darüber bereits Virchow sagte (S. 289 Farbe der Haut, d. Haare. u. d. Augen d. Schulkinder Deutschlands. Arch. f. Anthrop. XVI Bd.): „Bekanntlich ist das erstere (sc. l.: Barthaare) häufig heller, also weniger gefärbt als das letztere, indes kommt auch das Umgekehrte nicht selten vor. Dabei ist nicht zu übersehen, daß in beiden Fällen die verschiedensten Regionen des Bartes wiederum verschiedene Farbe zeigen können, der Backenbart andere als der Schnurrbart oder als der Kinnbart." Irgendeine Gesetzmäßigkeit dieser Verhältnisse ließ unser Material nicht erkennen.

Kopfhaare und Augenbrauen zeigten etwa in $^3/_4$ der Fälle Gleichfarbigkeit, der Rest zeigte Farben, die bald heller, bald dunkler waren.

Sommersprossen fanden sich 12 mal, und zwar bei rotem Kopfhaar 3 mal, bei rotblondem 3 mal, bei blondem 4 mal und bei dunkelbraunem und dunkelblondem Kopfhaar je 1 mal.

Auffällig starke Pigmentierung der Brustwarzen kam 11 mal vor, Bevorzugung einzelner Farbtypen war nicht festzustellen, das gleiche gilt für Naevi, die sich 17 mal in größerer Menge fanden.

Starke Behaarung des Rumpfes fand sich 4 mal, und zwar je 2 mal bei dunklem und blondem Kopfhaar.



Fehlen der Achselhaare kam 23 mal vor, auffallenderweise 13 mal hiervon bei blondem Kopfhaar.

Fassen wir nunmehr die wesentlichsten Ergebnisse zusammen und legen wir uns die Frage vor, wann wir diese Ergebnisse praktisch für die Identifizierung von Leichenteilen verwerten können, so ergibt sich folgendes: Sowohl Scham- als auch Achselhaare weichen in der Regel in ihrer Farbe von jener des Kopfhaares ab. Sie zeigen die Neigung bei mittlerem Pigmentreichtum rötliche Töne anzunehmen, insbesondere gilt das für die Achselhaare. Haben sie diese Töne, so kann auf die Farbe des Kopfhaares nicht geschlossen werden. Sind Scham- oder Achselhaare ausgesprochen stark pigmentiert, so ist mit ziemlicher Wahrscheinlichkeit auch schwarzes Kopfhaar anzunehmen, umgekehrt, wenn sie ausgesprochen pigmentarm sind, helles (hellblondes oder blondes) Kopfhaar. Ein sicherer Schluß ist nur möglich, wenn bekannt ist, daß Scham- und Achselhaare schwarz sind: dann kann auch schwarzes Kopfhaar angenommen werden; sind sie beide rein blond, so ist die Wahrscheinlichkeit für blondes Kopfhaar 4 : 1. Es wird sich also nur in seltenen Fällen einmal ein solcher Schluß ermöglichen lassen.

Noch ein weiteres Moment ist bei Benutzung von Haarfarben zu Zwecken der Identifizierung wohl zu beachten: die Tatsache, auf die Groß in seinem Handbuch für Untersuchungsrichter wiederholt hinweist, daß die Haare, die an sich sehr lange der Fäulnis widerstehen, postmortalen Veränderungen ihrer Farbe ausgesetzt sein können. Hierüber liegen Angaben zahlreicherAutoren vor (s. Hofmann, Lehrbuch der ger. Med. 1895, S. 859ff). Der auftretende Farbton wird als „rotbraun“, „rötlich“ und „fuchsig“, oder „ins Rotbraune spielend“ bezeichnet, und zwar scheinen sowohl dunkle als auch helle Haare diesen Farbton anzunehmen. Jedenfalls haben Moser (Ärztliches Intelligenzblatt München 1866) und Chevalier (Annales d'hygiène publ. II, Serie A 1886) über weiße Haare, die bräunlich wurden, berichtet, und Oesterlen stellte fest, daß weiße Pudelhaare nach längerem Liegen in faulenden Substanzen braun wurden. Was läßt sich nun über die Bedingungen sagen, unter denen diese Farbänderungen auftreten? Zunächst ist festzustellen, daß dieser Farbumschlag wohl in der Regel erst in einem längeren Zeitraum eintritt. Dafür spricht, daß die Beobachtung fuchsigroter oder bräunlicher Haare meist bei sehr alten Leichen, Mumien, Moorleichen usw. erfolgte. Groß erinnert in diesem Zusammenhang an die rötlichen Haare der diluvialen Säuger. Daß aber keineswegs sehr lange Zeiträume nötig sind, um diese Farbän-



derungen zu bewirken, zeigt der von Casper-Liman beschriebene Fall von roten Haaren bei einer nach 11 Jahren exhumierten Leiche. Als chemisch auf die Haarfarbe einwirkende Substanzen hat man vor allem die Huminsäuren angesehen. Oesterlen meint, daß die bei der Fäulnis entstehenden Zersetzungsprodukte eine Rolle spielen. Bei Wasserleichen scheinen Beobachtungen über Farbänderungen der Haare bisher nicht gemacht worden zu sein, auch haben wir sie, trotzdem wir über ein reiches Material dieser Art verfügen, nicht gefunden. Huminsäuren wirken hier ja auch nie in der Konzentration wie im Boden ein, und die entstehenden Fäulnissubstanzen werden im Wasser, besonders im fließenden sofort stark verdünnt. Vielleicht liegen bei den Wasserleichen die Dinge aber auch so, daß vor Ablauf des zum Eintritt der Farbänderungen nötigen Zeitraumes bereits ein völliger Zerfall des Kadavers eintritt. Praktisch dürfte die postmortale Farbänderung meist zu erkennen sein, da sie, wie alle Autoren angeben, sich nie ganz gleichmäßig auf alle Haare erstreckt. Besondere Einwirkungen können auch bei frischen Leichen oder Leichenteilen Rotfärbung der Haare bewirken: Hitze und Alkalien. Daß Alkali dunkle Haare rötlich färbt, zeigt die Beobachtung Unnas, daß alkalische Haarwasser diese Verfärbungen bewirken. Virchow erinnert daran daß die Melanesier Kalk zum Rotfärben ihrer Haare benutzen.

In diesem Zusammenhang wäre auch der Frage nahezutreten, ob nicht die rötlichen Körperhaare ähnlichen Einflüssen ihre Farbe verdanken. Vermutet hat man des öftern, daß der Schweiß eine Änderung der Farbe bewirken könnte. Wenn wir oben sahen, daß unter den rötlichen Haaren die Achselhaare an erster Stelle stehen, so wäre das durchaus in diesem Sinne zu verwerten. Denkbar wäre ferner, daß der dauernde Schutz vor Belichtung durch die Kleidung einen Einfluß auf die Farbe der Körperhaare hat, da ja auch bei Leuten, die nicht ausgesprochen „sonnengebräunt“ sind, vielfach ein Unterschied in der Pigmentierung zwischen der bekleideten und unbekleideten Haut festzustellen ist. Endlich wäre die Möglichkeit zu diskutieren, ob nicht die Farbe der langen Körperhaare ein Rassenmerkmal darstellt, ihre verschiedene Färbung also etwa ebenso wie die Farbe des Kopfhaares, der Iris und der Haut, wie das Virchow tat, als Indicator für die Vermischung verschiedener Typen zu verwerten ist. Bisher sind die Körperhaare, so umfangreiche Zusammenstellungen über die Farbe und Beschaffenheit der Kopfhaare auch vorliegen (z. B. bei Waldeyer, Atlas der menschl. und tierisch. Haare, sowie der ähnl. Faserstoffgebilde), zu anthropologischen Zwecken, soweit wir in der uns zugänglichen anthropologischen Literatur feststellen konnten, noch nicht herangezogen worden. Ob sich dabei brauchbare Resultate ergeben würden, läßt sich a priori natürlich nicht sagen; wir



wollten auf dieses Charakteristicum aber einmal hingewiesen haben, da sich über Scham- und Achselhaare, wenn man sie bei solchen Untersuchungen zu Gesicht bekommt, leichter Daten festlegen lassen als über etwas geringere oder stärkere Pigmentierung der Haut und der Iris.

Werfen wir nun noch einen kurzen Rückblick auf den eingangs erwähnten Zerstückelungsfall. Bereits die erste Gruppe der eingelieferten Leichenteile gab Aufschluß über die Farbe der Achsel- und Schamhaare. Beide waren rotblond, wiesen also gerade die Farbe auf, aus der nie etwas Sicheres geschlossen werden kann. Auf Grund unserer Erfahrungen (vg. Tab. I u. II) hätten wir lediglich aussagen können, daß schwarzes Kopfhaar am unwahrscheinlichsten sei. Diese unsere Auffassung bestätigte sich auch nach dem Auffinden des Kopfes, der dunkelblondes Haar aufwies.



(Aus dem pathologisch-anatomischen Institut der Universität Graz [Vorstand: Prof. Dr. Heinrich Albrecht].)

Zur pathologischen Anatomie der Mycosis fungoides.

Von
Dr. **Alfred Gödel,**
Assistent.

Während bis vor etwa 10 Jahren noch die Mycosis fungoides oder wie wir unserer heutigen Auffassung entsprechend besser sagen sollten, Granuloma fungoides, fast ausschließliche Domäne der Dermatologen war, seit der ersten Beschreibung dieses Krankheitsbildes durch Alibert-Bazin vor nunmehr fast 100 Jahren der Hauptsache nach Kliniker sich mit der Erforschung dieser so eigenartigen, seltsamen Erkrankung befaßt haben, erscheint heutigentags das Granuloma fungoides Gegenstand besonderer pathologisch-anatomischer Forschung und aus dem Kreise der Dermatologie in den Mittelpunkt pathologisch-anatomischen Interesses gerückt. Es ist bekannt, wie sich die Klinikerdermatologen im Laufe der Zeit die mannigfaltigen Erscheinungen dieser so komplizierten Erkrankung nach und nach zurecht gelegt und zum Krankheitsbilde zusammengefügt haben, wie sie nach Überwindung bedeutender diagnostischer, besonders differential-diagnostischer Schwierigkeiten neben dem als klassisch bezeichneten Typ Alibert-Bazin noch andere zum Teil beträchtlich davon abweichende Formen der Erkrankung zu unterscheiden gelernt haben. So entstand ja der Typ Vidal-Brocq, der Mycosis fungoides d'emblée, bei dem das Krankheitsbild auf die Bildung primär, ohne sonstige Hautveränderungen entstehender Tumoren beschränkt erscheint, darum als reine Geschwulstform der Erkrankung bezeichnet, und jener Typ Besnier-Hallopeau, bei dem während der ganzen Dauer der Erkrankung unter Umständen das Bild beherrscht wird von einer generalisierten exfoliativen Erythrodermie, so daß der Zustand als Pityriasis rubra idiopathica imponiert, von Leredde als diffuse Form der Mycosis fungoides bezeichnet. Trotz der eingehenden klinischen Darstellung der Erkrankung blieb dieselbe nach wie vor ungeklärt bezüglich ihrer Ätiologie und Gegenstand lebhafter Meinungsverschiedenheiten, was das Wesen, die Pathogenese und die pathologische Anatomie anlangt. Bei der Mannigfaltigkeit der Erscheinungsformen



und den mitunter weitestgehenden Ähnlichkeiten mit anderen im Mittelpunkte des Interesses und der Diskussion stehender Erkrankungen — in erster Linie typischen und atypischen lymphatischen Erkrankungen — ist dies ja der Grund, warum das klinische Gebäude der Mycosis fungoides so wenig fundiert und schwankend blieb, immer geeignet zusammenzustürzen, so man nicht mit allen Feinheiten einer großen klinischen Erfahrung ausgestattet an dasselbe herantritt. So verstehen wir, wenn in jüngster Zeit noch von klinischer Seite die Forderung nach gewissermaßen vereinfachter Auffassung der Mycosis fungoides gestellt wurde, dahingehend, nur die dem klassischen Typ entsprechenden Fälle als Mycosis fungoides anzusprechen, höchstens noch die Fälle von Mycosis fungoides d'emblée, falls sich die Tumoren den echten mykosiden Tumoren entsprechend verhalten und auch sonst der weitere klinische Verlauf vom klassischen Typ nicht abweicht, als zur Mycosis fungoides gehörig aufzufassen, alle übrigen Varietäten aber, namentlich wenn es sich um Fälle mit beträchtlichen Lymphdrüsenschwellungen, diffuser Hautveränderung im Sinne einer generalisierten exfoliativen Erythrodermie und Änderungen des Blutbildes handelt, von der Mycosis fungoides abzutrennen und anderswo unterzubringen, was um so mehr Berechtigung habe, als solche Fälle sich einerseits weitgehend vom gewöhnlichen Bilde der Mycosis fungoides unterscheiden, anderseits so vollständig anderen Krankheitsformen entsprechen, so daß „kein zwingender Grund vorhanden ist, das Kind nicht beim Namen zu nennen", wie Polland sich ausdrückt. So verstehen wir auch, daß im Laufe der Zeit unter dem Einflusse der klinischen Erforschung der Mycosis fungoides nicht weniger als vier Theorien bezüglich des Wesens der Erkrankung entstehen konnten, wonach 1. die Mycosis fungoides eine Lymphadénie cutanée (Ranvier) sei, 2. es sich um Sarcomatosis cutis (Kaposi) handle, 3. sie den Granulationsprozessen angehöre (Köbner) oder infektiös-entzündlicher Natur sei und 4. eine Mittelstellung zwischen echter Blastombildung und Granulationsgeschwulst angenommen werden müsse. Deutlich genug, wieweit die Meinungen über den anatomischen Charakter der Erkrankung bis in jüngster Zeit noch auseinandergingen und der klinischen Erkenntnis hierbei die Grenzen gezogen waren. Es ist nun vor allem das Verdienst R. Paltaufs die Erforschung der Mycosis fungoides in neue Bahnen gelenkt zu haben dadurch, daß er mit anderen besonders Unna, Zumbusch auf die entscheidende Bedeutung des histopathologischen Befundes hingewiesen und dem schwankenden klinischen Gebäude der Erkrankung die feste pathologisch-anatomische Basis geschaffen hatte. Und wenn wir heute die Mycosis fungoides als Krankheit kennen mit typisch klinischem Bilde und typisch pathologisch-anatomischen und histopathologischen Veränderungen, für die



es entgegen der Reihe der früheren Theorien **nur eine** Auffassung gibt, so ist dieser Fortschritt das Ergebnis pathologisch-anatomischer Forschung, wie sie uns besonders Paltauf gelehrt hat. Erschöpfend allerdings ist das Problem der Mycosis fungoides auch durch die pathologisch-anatomische Forschung nicht gelöst, die Frage der Ätiologie bleibt nach wie vor dunkel, wohl aber ist die Frage der Diagnose bzw. Differentialdiagnose erledigt, somit das Problem der Mycosis fungoides für die Praxis soweit als nötig geklärt, wenn wir auch von der Ohnmacht ärztlichen Handelns gegen diese immer tödliche Erkrankung leider absehen müssen.

Wie erwähnt, wußte man bis vor kurzer Zeit so gut wie gar nichts von einer pathologischen Anatomie der Mycosis fungoides. Man stand ganz unter dem Eindrucke der durch die Klinik präzisierten Hautveränderungen, wähnte den Prozeß der Hauptsache nach bzw. ausschließlich auf die Haut beschränkt und war der Ansicht, daß Veränderungen außer der Haut hierbei nicht vorkommen, ja der gewöhnlichen Form der Mycosis fungoides völlig fremd seien. Zwar hat man immer schon gelegentlich Fälle von Mycosis fungoides beschrieben, bei denen in vivo oder autoptisch neben den Hautveränderungen auch Veränderungen an den verschiedensten übrigen Körperorganen festgestellt werden konnten. Allein es fehlte das richtige Verständnis für diese Veränderungen, man hat sie falsch gedeutet, indem man sie — dies gilt besonders für die Lymphdrüsenveränderungen — als rein sekundäre Erscheinungen aufgefaßt hat, die mit dem Krankheitsprozeß als solchem nichts gemein haben oder aber als willkommene Bestätigung der jeweiligen Auffassung vom Wesen der Erkrankung dem Allgemeinprozeß einfügte. Für den, der in der Mycosis fungoides nur eine besondere Form der Leukämie sah, kamen doch Veränderungen an Lymphdrüsen oder inneren Organen nicht überraschend, ebensowenig wie für den, der hierbei an echte Blastombildung — Sarkomatosis — denkt. Dergestalt war das Material für den Nachweis echter mykosider Veränderungen in Lymphdrüsen und den verschiedenen inneren Organen zunächst sehr spärlich. In seiner klassischen Bearbeitung der Mycosis fungoides in Mračeks Handbuch 1909 konnte Paltauf hierfür nach kritischer Durchsicht aller bis dahin publizierten Fälle nur ein paar Fälle antreffen, die das Vorkommen echter mykosider Manifestationen in den inneren Organen und an der Schleimhaut des Magen-Darmtraktus als möglich, wenn auch sehr selten, erscheinen ließen. Damals meinte Paltauf, daß bei der klassischen Form der Mycosis fungoides meist keine Organveränderungen bestehen; die wenigen Fälle der Literatur mit Infiltrat- und Geschwulstbildungen auch in den Lymphdrüsen und inneren Organen seien gewiß nicht einheitlich, insofern eine beträchtliche Zahl dieser Fälle einer scharfen Kritik nicht stand-



hält, vielmehr sich als echte typische oder atypisch-lymphatische Erkrankungen erweisen.

Erst in jüngster Zeit konnte Paltauf weiteres und endgültiges Material zur pathologischen Anatomie der Mycosis fungoides gewinnen. Auf Grund mehrerer gemeinsam mit Zumbusch bzw. Scherber beobachteter, sehr instruktiver Fälle von Mycosis fungoides konnte nunmehr Paltauf seiner Meinung dahin Ausdruck geben, daß das Granuloma fungoides eine Allgemeinerkrankung mit gewöhnlicher und vorwiegender Lokalisation der für sie charakteristischen Veränderungen in der Haut sei, „bei der aber auch die Lymphdrüsen (vielleicht öfter als man annimmt), die Schleimhäute, in sehr seltenen Fällen aber auch die Lungen, Pleuren, Milz, Leber, Nieren, Nebennieren, Knochen, Schilddrüse, kurz alle möglichen inneren Organe erkranken können, wobei sich überall dieselben chronischen entzündlichen Prozesse abspielen mit der Bildung ganz eigenartiger Granulationstumoren" und namentlich die mykosiden Gewebsbildungen in den inneren Organen besonders spezifisch gestalten.

Ich bin nun in der Lage über 2 interessante Fälle von Mycosis fungoides zu berichten, die sich den grundlegenden Fällen Paltaufs unmittelbar anschließen, insofern sie neues Material zur pathologischen Anatomie der Mycosis fungoides bringen, selbe auch weiter ausbauen helfen, nebenbei aber auch von hohem klinischem Interesse sind.

Fall 1 wurde klinischerseits bereits beschrieben (Polland, „Zur Klinik der Hautveränderungen bei Pseudoleukämie und Mycosis fungoides", Dermatol. Zeitschr. 1917) und bildete die Veranlassung zu eingehenden theoretischen Erörterungen über die Differentialdiagnose der Mycosis fungoides und leukämischen bzw. pseudoleukämischen Hauterkrankungen. In Konsequenz seiner Absicht, für die vereinfachte Auffassung der Mycosis fungoides zu plaidieren, neben der klassischen Form keine Varietäten gelten zu lassen — und es „könnte der vorliegende Fall nur als diffuse Form der Mycosis fungoides Typ Besnier-Hallopeau bezeichnet werden" —, faßt Polland den Fall nicht als zur Mycosis fungoides gehörig auf, da das klinische Bild des Falles beträchtliche Verschiedenheiten gegenüber dem klassischen Typ der Mycosis fungoides aufweist, ja „die Beteiligung des Lymphapparates und innerer Organe direkt gegen die Mycosis fungoides spreche, wohl aber auf eine lymphatische Erkrankung hinweise, wobei Polland diese seine Meinung besonders auch durch das Ergebnis seiner histologischen Untersuchung des Falles erhärtet sieht. Das Irrtümliche seiner Auffassung soll die pathologisch-anatomische Untersuchung dartun.

Zur Orientierung will ich nur die wichtigsten klinischen Daten des Falles aus der Arbeit Pollands wiedergeben: F. S., 39jähriger Hilfsarbeiter, der als



Kind an tuberkulösen Halslymphdrüsenschwellungen gelitten hat, erkrankte plötzlich mit einem juckenden Hautausschlag, der zunächst am rechten Oberschenkel lokalisiert war, sich aber sehr rasch über den ganzen Körper verbreitete. Bei der Aufnahme bot der Patient das Bild einer generalisierten exfoliativen Erythrodermie mit beträchtlichen Schwellungen der oberflächlichen Lymphdrüsen. Alsbald traten zahlreiche derbe Knoten in der Haut auf, von z. T. Haselnußgröße, an der Kuppe gelegentlich weicher sich anfühlend, die Haut darüber bläulich verfärbt. Im Verlauf der Spitalsbehandlung bildete sich das Krankheitsbild fast völlig zurück, viele Knoten der Haut verschwanden, nur eine bräunlich pigmentierte Haut zurücklassend, auch die diffuse Rötung und Schuppung machten einem fast normalen Aussehen der Haut Platz. Blutbefund o. B. In der Folgezeit nahmen die Lymphdrüsenschwellungen beträchtlich zu und wurden schließlich geradezu entstellend, riesig. Auch die Hauttumoren wurden zahllos, die Temperatur stieg oft bis 40° an. Heftige Verdauungsbeschwerden, Diarrhöen stellten sich ein und unter zunehmender Atemnot und den Zeichen allgemeinen Verfalls erfolgte nach 3 monatiger Spitalsbehandlung der Exitus. Das Blutbild war gegen Ende der Krankheit bei geringer Verminderung der roten Blutkörperchen (3 600 000) im Sinne einer relativen Lymphocytose verändert (28 000 weiße Blutkörperchen, davon 40% Lymphocyten).

Der Fall kam am 19. V. 1913 mit der klinischen Diagnose Mycosis fungoides zur Obduktion. Obduktionsbefund (Prof. Albrecht): Mittelgroße, männliche Leiche von durchaus regelmäßigem kräftigen Körperbau. Unterhautfettgewebe mäßig reichlich erhalten, Totenflecke überall an den abhängigen Körperstellen reichlich entwickelt, rötlich violett. Die Haut fast vollständig mit leicht abschilfernden oder abhebbaren, bis 1,5 mm dicken grauen und gelblichen Borken und Krusten bedeckt, zwischen welchen schmutzig rötliche oder etwas bläuliche, manchmal ganz leicht erhabene rundliche Flecken der Haut zutage treten. Vielfach fehlt die Epidermis über denselben, so daß das feuchte, bräunliche Corium bloßliegt. Überdies ist die Haut des Kopfes und des Halses durchweg verdickt, derb, wie geschwollen. Ebenso sind die Lider beider Augen beträchtlich geschwollen, die Lidspalten fast geschlossen; auch die Lippen sind sehr beträchtlich verdickt und angeschwollen. Das Kopfhaar ist ziemlich kurz und sehr schütter.

Die obere und hintere Halsgegend ist unförmig verdickt und deformiert durch schon von außen erkennbare Geschwülste. Dieselben sind kirschen- oder taubenei- aber auch bis ganseigroß, beim Betasten von außen derb konsistent, isolierbar oder auch zu Paketen vereinigt, ziemlich gut verschieblich und treten besonders auffallend in der Gegend des rechten Kieferwinkels als mächtige Verwölbung zutage. Ebensolche Geschwülste zeigen sich beiderseits in der Nackengegend. Die Haut des Thorax und des Abdomens von außerordentlich zahlreichen, stellenweise dicht nebeneinander stehenden, flach prominenten, tiefen, bis über zweikronenstückgroßen Tumoren durchsetzt, welche zumeist rundlich oder oval mit der verdickten, derben Haut verschieblich und vielfach von einem bläulichen oder bräunlichen Hof umgeben sind. Die einen sind blaßgraurötlich, mit einen dunklen, mehr flachen und roten Zentrum, die anderen sind dunkelbläulichrot, zum Teil konfluieren sie auch zu größeren geschwulstartigen Bildungen. Außerdem finden sich noch zahlreiche graurote, rötliche oder rotviolette, nur ganz wenig und flach prominente Flächen in der Haut, die undeutlich tastbaren Hautinfiltraten entsprechen. Auch die Haut des Thorax und des Abdomens ist fast überall derb verdickt und geschwollen, stellenweise besonders grobrunzelig und vielfach reichlich borkig abschilfernd. Dieselben geschwulstartigen Bildungen finden sich auch an beiden Oberarmen reichlich, vereinzelter an beiden Vorderarmen. Die Haut beider Handrücken ebenfalls runzlig verdickt, rot- und livid-



fleckig und stellenweise abschilfernd. Die Haut des Penis und Praeputiums schlaff geschwollen, borkig abschilfernd und fleckig gerötet, stellenweise nur mit einem ganz dünnen Reste einer Epidermisschicht bedeckt, stellenweise liegt das dunkel- und hellrote Corium bloß. Die Haut an beiden Inguinal- und Subinguinalgegenden fast brettbart infiltriert und geschwollen. Die rechte untere Extremität um das doppelte dicker als die linke, hochgradig ödematös. Auch hier ist die Haut sehr beträchtlich verdickt und derb infiltriert. Die Epidermis fast überall von Borken und Krusten bedeckt oder abschilfernd, wie maceriert; stellenweise zeigt sie ein kleinmarmoriertes Aussehen. Ähnlich ist auch die Haut an der Vorderseite des linken Oberschenkels verändert. In der Haut beider Oberschenkel mäßig reichliche, in der beider Unterschenkel sehr reichliche geschwulstartige Bildungen, die ganz dasselbe Aussehen zeigen wie die in der Haut des Thorax und Abdomens.

Die Epidermis der Sohlenhaut in großen Fetzen abgelöst. In der Haut des Rückens ebenfalls zahlreiche flachprominente bis über fünfkronenstückgroße Geschwülste. In der Kreuzbeingegend ein fast handtellergroßer Decubitus. Im Abdomen nur wenige Eßlöffel klarer gelber Flüssigkeit. In beiden Pleurahöhlen ca. 1 l blutig gefärbter seröser Flüssigkeit. Beide Lungen kollabiert und nach hinten gesunken. In der linken Hälfte des vorderen Mediastinums ein fast hühnereigroßer, derber, von Serosa überzogener Tumor, je ein ebenso großer läßt sich rechts vorn in der Gegend der Lungenspitze und hinten tasten. Ein flacher, etwa 1 cm dicker und zweihellerstückgroßer Tumor rechts über dem Herzbeutel, ein ebenso großer links über der Herzkammer. Alle diese Tumoren sind ganz ähnlich wie die in der Haut beschriebenen beschaffen, vielfach an der Peripherie graurötlich, zentral blaßgrauweiß gefärbt. Beide Lungen frei, ihre Pleura glatt glänzend, an den Spitzen etwas narbig eingezogen. Daselbst größere Emphysenbläschen; beide Lungen fühlen sich lufthaltig und gebläht an. Ihre Schnittfläche blutarm und glatt. Im linken Unterlappen zwei erbsen- und kirschengroße umschriebene Knoten, die sehr derb, hell und dunkelgrau gefleckt sind. Im größeren ein ebsengroßer hellgelblicher scharf umschriebener Anteil. Im rechten Unterlappen zahlreiche derartige Geschwülste und ein etwa bohnengroßer im rechten Oberlappen. Die Lungentumoren sind eigentümlich grauweiß marmoriert und an einzelnen Stellen gegen das Lungengewebe nicht ganz scharf abgegrenzt. Einzelne, namentlich die größeren Tumoren, wie solche sich in den Furchen zwischen den Lappen der rechten Lunge bis zu Walnußgröße vorfinden, treten knollig über die Oberfläche vor und sind deutlich gekerbt, wie gelappt von graurötlicher Farbe am Rande, blaßgrauweißem Zentrum. Das Gewebe beider Unterlappen luftarm, schwammig und blutreich. Der Durchschnitt durch den Lungenhilus zeigt bis über dattelgroße, mäßig anthrakotische Lymphknoten, die von einem graurötlich-weißlichen Gewebe ziemlich gleichmäßig infiltriert sind. In den nicht auffallend veränderten Bronchien trüber Schleim.

In der vorderen und hinteren Wand der Trachea, deren Schleimhaut sonst blaßgelblich-weiß ist, finden sich bis zur Bifurkation eine große Anzahl eigenartiger, flachprominenter Tumoren von Linsen- bis Zweihellerstückgröße und rundlicher Form, die ziemlich gut umschrieben sind und eine hellgraurote Farbe zeigen. Larynx ohne besondere Veränderungen.

Vom Thymus nur spärliche Reste vorhanden.

Der zarte Herzbeutel enthält nur wenige Tropfen klarer, gelber Flüssigkeit. Herz etwas kleiner, im Epikard einige Sehnenflecke. Sein Fettgewebe serös atrophisch, die Gefäße stark geschlängelt. Herzfleisch braun und morsch. In den Herzhöhlen dunkles, flüssiges Blut. Alle Klappenapparate zart, ebenso wie die Aortenintima. Schilddrüse groß, gleichmäßig grob gekörnt, graubraunrot. Am weichen Gaumen, und zwar an dessen hinterer, dem Rachenraum zugekehrten

Fläche, rechts seitlich der Uvula zeigt sich ein gut walnußgroßer Tumor mit aufgeworfenen, derben, zum Teil zerklüfteten Rändern von rötlicher Farbe und einem unregelmäßigen, höckrigen Grunde von blaßgelblich weißer Farbe. Die beiden Tonsillen mittelgroß, stark zerklüftet, graurot.

Pharynx und Oesophagus abgesehen von geringer Soorbildung o. B.

Sämtliche Lymphknotengruppen des Halses, des Nackens, der Gruben über und unter den Schlüsselbeinen, beider Axillen, des vorderen und hinteren Mediastinums, der Trachea und Bronchien, sämtliche retroperitoneale, lumbale und inguinale Lymphknotengruppen in verschiedenen Graden, im allgemeinen aber außerordentlich beträchtlich (bis Hühner- und Ganseigröße) vergrößert, teils einzeln, teils bis zu mannesfaustgroßen Paketen locker vereinigt und meist sehr derb. Ihre Schnittfläche ist weißlich grau und graurot gefleckt, teils homogen, teils feinstfaserig. Alle Lymphknoten überall noch gut abgrenzbar. In den großen Lymphknotenpaketen des Halses zahlreiche kleine, rundliche oder streifenförmige gelbliche Nekrosen.

Beim Einschneiden der Haut des Nackens und des Rückens, insbesondere aber der Extremitäten zeigen sich in den tiefen Schichten des subcutanen Fettgewebes und der oberflächlichen Muskelfascie aufgelagert sehr zahlreiche, bohnen- bis über taubeneigroße Geschwülste, die derb, graurot, nicht überall scharf abgegrenzt, auch zu flachen Paketen vereinigt sind und dieselbe Schnittfläche wie die infiltrierten Lymphknoten aufweisen. Aber auch unter den oberflächlichen Muskelfascien, an der Oberfläche der Muskelschichten und zwischen denselben finden sich ganz dieselben Tumoren, die in ihrem Aussehen vollkommen den oben beschriebenen infiltrierten Lymphknoten entsprechen.

Magen und Darmtrakt ohne Besonderheiten. Sämtliche mesenteriale Lymphknoten klein, nur einzelne periportale und peripankreatische Lymphdrüsen sind haselnuß- oder mandelgroß.

Milz kaum um das Doppelte vergrößert, glatt und ziemlich derb. Die Schnittfläche blutreich, Follikel deutlich, aber sonst o. B. Leber etwas kleiner, Ränder schärfer, Kapsel zart, Oberfläche glatt, von ziemlich fester Konsistenz, mäßig deutlicher Acinuszeichnung und dunkelbrauner Farbe.

Beide Nieren entsprechend groß, glatt, blutreich; Rinde entsprechend breit, undeutlich gestreift.

In der Harnblase klarer gelber Harn; ihre Schleimhaut glatt, beide Hoden und Prostata ohne Besonderheiten, desgleichen Nebennieren und Pankreas.

Knochenmark des rechten Femur in der oberen Hälfte dunkelrot, in der unteren Hälfte gallertig.

Wie bereits erwähnt, kam der vorliegende Fall mit der klinischen Diagnose Mycosis fungoides zur Obduktion, deren Ergebnis namentlich in bezug auf die Veränderungen der Haut und den Befund von zum Teil schon makroskopisch den Hauttumoren ähnlichen Knotenbildungen in den Lungen, Pleuren und Epikard in befriedigenden Einklang hiermit zu bringen war. Daß es sich im vorliegenden Falle nicht um den gewöhnlichen klassischen Typ Alibert-Bazin der Mycosis fungoides handle, war von vornherein klar. Dies nicht so sehr wegen der vielleicht weniger typischen Ausbildung der Tumoren in der Haut — dieselben sind im allgemeinen klein geblieben und haben kaum irgendwo das tomatenähnliche Aussehen echter mykosider Tumoren, wenn auch sonst sie in ihrem Verhalten denselben entsprochen haben —; auch



die im Anfang das klinische Bild beherrschende generalisierte exfoliative Erythrodermie fällt nicht so sehr in die Wagschale; das Bild der diffusen Rötung und Schuppung der Haut ist ja im Verlauf der Erkrankung spontan verschwunden oder war später nur andeutungsweise mehr erhalten. Die besondere Eigenheit des Falles besteht vielmehr in der imposanten Beteiligung der Lymphdrüsen am Krankheitsprozesse. Es waren ja nicht nur die oberflächlichen, sondern auch alle tiefen und inneren Lymphdrüsen in verschiedenen Graden vergrößert, die Vergrößerung im allgemeinen eine enorme, stellenweise eine unförmliche, so daß man auch bei der Obduktion den Eindruck hatte, es handle sich evtl. um eine im lymphatischen Apparat etablierte Systemerkrankung. Lymphatische Leukämie konnte schon in vivo wegen des Fehlens der hierfür charakteristischen Blutveränderung ausgeschlossen werden, wohl aber kommt eine lymphatische Affektion in Betracht, bei der es noch nicht zu Blutveränderungen gekommen ist (echte Pseudoleukämie nach Pinkus) oder bei der es überhaupt zu Blutveränderungen in diesem Sinne nicht kommt (Kundrats Lymphosarkomatose, Paltauf-Sternbergs Lymphogranulomatose).

Der grob pathologisch-anatomische Befund im vorliegenden Falle paßt ja mehr oder weniger für alle diese in Frage kommenden Erkrankungen, weniger was die typischen Fälle anlangt, sondern in bezug auf die überall und immer wieder gelegentlich beobachteten atypischen Fälle dieser Krankheiten. So wissen wir, daß es Fälle von echter Pseudoleukämie nach Pinkus gibt mit massenhafter Tumorenbildung in der Haut; auch Bilder einer generalisierten exfoliativen Erythrodermie sind hierbei beobachtet worden.

Besonders aber scheint der sub finem vitae erhobene Befund einer relativen Lymphocytose für Pinkussche Pseudoleukämie zu sprechen, während die Milz in unserem Falle schon zu denken gab, wissen wir ja, daß gerade die Leukämien mit aleukämischem Blutbilde die größten Milztumoren aufzuweisen pflegen. Was die Lymphogranulomatose anlangt, so besitzt dieselbe ja klinisch die allergrößte Ähnlichkeit mit der aleukämischen Form der lymphatischen Leukämie, so daß sie auch bis zu ihrer Abtrennung durch Sternberg-Paltauf als mit ihr identisch aufgefaßt und zusammen als Hodgkin-Disease bezeichnet wurde. Der Befund von Hauttumoren bei Lymphogranulomatose ist allerdings ein äußerst seltener; auch läßt die Milz unseres Falles die für die meisten Fälle von Lymphogranulomatose charakteristischen unregelmäßigen Infiltrate vermissen und vollends gegen sie scheint wohl die relative Lymphocytose zu sprechen.

Die Lymphosarkomatose ist leichter auszuschließen; wenn auch die besonders mächtigen Drüsentumoren am Halse sehr wohl als Ausgangspunkt der generalisierten Geschwulstbildungen betrachtet werden



könnten, so fehlt doch das sonst so charakteristische dominierende Befallensein einer einzigen Lymphdrüsengruppe ebenso wie ihr aggressives, tumorähnliches Verhalten.

Daß es sich um die zufällig einmal generalisierte Metastasierung eines irgendwo sitzenden primären malignen Blastoms handle, war, nur nebenbei bemerkt, schon auf Grund der genauen Obduktion ausgeschlossen; in gleicher Weise konnten auch Tuberkulose und Syphilis nicht in Betracht kommen.

Bleibt somit nur die klinische Diagnose — Mycosis fungoides — in engster Wahl mit Pinkusscher Pseudoleukämie übrig.

Lymphdrüsenschwellungen, meist nur geringen Grades, wurden bekanntlich seit jeher bei Mycosis fungoides beobachtet, ohne daß ihnen besondere Bedeutung beigemessen wurde; sie wurden vielfach nur als nicht zum Krankheitsprozeß als solchem gehörige sekundär symptomatische Erscheinung aufgefaßt. Das gelegentlich deutlich regionäre, von der Lokalisation des Hautprozesses abhängige Auftreten der Lymphdrüsenschwellungen, die Tatsache ihres vollständigen Fehlens bei vielen klassischen Fällen von Mycosis fungoides schien dafür zu sprechen. Nun aber wissen wir, durch die Untersuchungen von Zumbusch zunächst, daß auch makroskopisch unveränderte, also nicht durch Schwellungen auffallende Lymphdrüsen, bei Mycosis fungoides mikroskopisch die gleichen Veränderungen zeigen können wie die vergrößerten Lymphknoten, so daß von einem Fehlen der Lymphdrüsenbeteiligung nicht so ohne weiteres gesprochen werden kann. Und Paltaufs jüngste Arbeiten über Mycosis fungoides lehren uns, in den Lymphdrüsen in nämlicher Weise Lokalisationen des mykosiden Krankheitsprozesses zu sehen wie in der Haut und den verschiedensten inneren Organen.

Eine derartig hochgradige, buchstäblich universelle Lymphknotenschwellung, wie sie unser Fall zeigt, wurde aber bislang bei Mycosis fungoides wohl kaum beobachtet. Nur der von Paltauf-Zumbusch 1914 publizierte Fall von Sternberg muß ähnliche Verhältnisse dargeboten haben; auch hier bestand eine „nicht unbeträchtliche, fast universelle Schwellung der Lymphdrüsen", die besonders am Halse, im Leberhilus und an der Wirbelsäule knollige Geschwülste und geschwulstartige Pakete gebildet haben, so daß der Fall in „einer früheren Zeit gewiß als Pseudoleukämie aufgefaßt worden wäre und als Beweis für einen Zusammenhang dieser Krankheitsprozesse gegolten hätte". Auf das seltene Vorkommen solcher Fälle von Mycosis fungoides mit generalisierten Lymphdrüsenschwellungen, die im Verein mit Milz-Leberschwellungen und Veränderungen des Blutbildes den ganzen Prozeß als Pseudoleukämie erscheinen lassen, hat Paltauf schon 1909 hingewiesen und solche Fälle als besonderen Typ der Mycosis fungoides aufgefaßt.



Bei einer derartigen weitgehenden Übereinstimmung des klinischen und grob pathologisch-anatomischen Bildes war es klar, daß nur die genaue histologische Untersuchung des vorliegenden Falles die Differentialdiagnose zwischen Mycosis fungoides und echter Pseudoleukämie ermöglichen kann.

Neben den Lymphdrüsentumoren war der Befund von Infiltraten und Knotenbildungen in Lungen, Pleuren, Epikard weniger auffallend. Neu erscheint — soweit ich der Literatur entnehmen kann — die Etablierung mykosider Infiltrate in der Schleimhaut der Trachea und der Skelettmuskulatur. In völliger Übereinstimmung mit Paltauf fanden auch wir die Knoten in den inneren Organen zum Teil schon makroskopisch von weitgehender Ähnlichkeit mit den Tumoren der Haut.

Zum Zwecke der histol. Untersuchung wurden Hautstückchen von verschiedenen Körperregionen, und zwar anscheinend unveränderte Haut, Haut über tiefsitzenden Infiltraten und von Stellen mit in ihr etablierten Tumoren entnommen, in Müller-Formol und Alkohol konserviert und in Paraffin eingebettet. Die Schnitte wurden nach den üblichen Methoden (Hämalaun-Eosin, elastische Fasern nach Fränkel, Polychrom.-Methylenblau Unna, Methylgrün-Pyronin, Jadassohn Boraxmethylenblau) behandelt. Außerdem wurden die Lymphknoten verschiedener Größe und von den verschiedenen Körperregionen, sowie die einzelnen Organe an Stückchen untersucht, die in nämlicher Weise wie die Haut vorbehandelt waren.

Haut über kleinbohnengroßem, tiefsitzendem Infiltrat der seitlichen Thoraxwandung: Die Hauptschichten der Haut — Epidermis, Corium, Tela subcutanea — sind überall deutlich erkennbar. Durch breitere, stellenweise aber förmlich spitzige, von Epidermis und Papillarkörper gebildete Erhebungen und dazwischen liegende tiefe Furchen erhält die Oberfläche eine eigenartige Gestaltung.

Die Epidermis im allgemeinen von mittlerer Dicke, stellenweise auch merklich verdünnt (besonders das Strat. Malpighi erscheint auf einige wenige Zellreihen reduziert); Retezapfen spärlich, schmal und kurz, stellenweise wohl auch ganz geschwunden, so daß hier Epidermis und Corium geradlinig abgrenzen. Strat. corneum überall vorhanden, locker gefügt und deutlich geschichtet, mit spärlichen kernhaltigen Hornzellen. Strat. granulosum ganz undeutlich, stellenweise vollkommen fehlend. Die Zellen des Strat. Malpighi groß und wohlgebildet. Im Basalstratum sehr reichlich gelbbraunes Pigment, solches auch teils frei, teils in Chromatophoren im Papillarkörper. Strat. papillare sehr dicht gefügt, die zarten Gefäße weit und reichlich blutgefüllt, in ihrer Umgebung die Bindegewebskerne vermehrt mit vereinzelten Rundzellen und Plasmazellen.

Das Corium zeigt dichte, derbgewellte, stellenweise wie hyalinisierte Bindegewebsbündel, ist sehr kernarm, auch Follikel und Drüsen sehr spärlich. Nur um und zwischen einzelnen Schweißdrüsengruppen reichlicher Zellen verschiedener Art in unregelmäßiger Anordnung, der Hauptsache nach kleine Rundzellen vom Typus der Lymphocyten, vereinzelte Plasmazellen und auffallend große, verschieden gestaltige einkernige Zellen neben gewucherten spindelförmigen Bindegewebszellen. Das subcutane Fettgewebe ist größtenteils geschwunden, zwischen derben, homogenis. Bindegewebszügen sind nur vereinzelte, hochgradig atrophische, zellreiche Fettgewebsinseln noch erkennbar. Hier in der Tela subcutanea der Hauptsache nach ist nun das kleinbohnengroße, so auch geformte Zellinfiltrat etabliert, das makroskopisch als tiefsitzendes Hautknötchen imponiert hat, mikro-



skopisch unverkennbar den Charakter eines Granulationsgewebes aufweist. Das Infiltrat ist gegen die Umgebung im allgemeinen scharf abgegrenzt, ja es scheint eine förmliche bindegewebige Kapsel herum gebildet dadurch, daß die angrenzenden Bindegewebsbündel durch das Infiltrat zur Seite gedrückt wurden. Durch die Masse des Infiltrates ziehen nach verschiedenen Richtungen schmälere und breitere Bindegewebszüge; das Infiltrat ist so aus mehreren kleineren und größeren Herden zusammengesetzt bzw. durch deren Konfluenz entstanden. Gerade an diesen bindegewebigen Septen zeigt sich das Phänomen der Auffaserung des präexistenten Bindegewebes durch die Infiltratzellen ungemein deutlich, sie scheinen stellenweise geradezu in ihre einzelnen Fibrillen zerfasert. So entsteht das Reticulum dieser Knoten, das natürlich dort, wo die Zellen sehr dicht gelagert sind, fast völlig verdeckt ist oder nur bei starker Vergrößerung feinstfädig sichtbar wird. Vom präexistenten Gewebe sieht man neben dem Reticulum auch da und dort im Infiltrat Fettzellen und vereinzelte größere Gefäße mit auffällig veränderter Wandung: ihre Adventitia und Muscularis sind in nämlicher Weise aufgefasert wie das umgebende Bindegewebe, in den so entstandenen Maschenräumen die nämlichen Infiltratzellen. Man hat den Eindruck, als ob die Gefäßwandung fortschreitend von außen nach innen dem Infiltrat einverleibt würde. In den nach Fränkel gefärbten Elasticaschnitten erkennt man aber erst den ganzen Umfang dieser Gefäßaffektion. Während im allgemeinen die elastischen Fasern innerhalb des Knotens geschwunden sind, heben sich in der Masse des Infiltrates deutliche elastische Faserringe ab als einziger noch erkennbarer Teil eines Blutgefäßes, das nach Infiltration seiner Wandung und Ausfüllung seines Lumens mit Infiltratzellen völlig im Infiltrat aufgegangen ist. Dabei ist der Knoten reichlich capillarisiert, strotzend mit Blut gefüllt. Ein Nerv, der im Schnitte der Länge nach getroffen ist, zeigt sich vollends von Infiltratzellen eingescheidet, ohne daß selbe zwischen die Nervenfasern eingedrungen wären.

Was nun die Formen der den Knoten bildenden Zellen anlangt, so fällt schon bei schwacher Vergrößerung eine hochgradige Polymorphie auf. In wirrem Durcheinander — die Zellmasse erscheint wie durcheinandergeschüttelt, so daß stellenweise die Zellen sehr dicht, an anderen Stellen wieder mehr schütter liegen — fallen besonders große, übrigens in der Größe verschiedene rundliche, ovale oder ganz unregelmäßig geformte Zellen auf mit dunklem, meist gekerbtem, großem Kern, manchmal wie Epitheloidzellen aussehend oder auch mit Plasmafortsätzen den Fibroblasten ähnlich, daneben reichlich kleine, regelmäßig runde Zellen vom Typus der gewöhnlichen Lymphocyten, gewucherte spindelförmige Bindegewebszellen, auch Plasmazellen; keine polynucleären Leukocyten. In den mit Methylgrün-Pyronin gefärbten Schnitten kann man auch reichlich rotgefärbte Schollen und Bröckelchen zwischen den Zellen nachweisen.

Haut eines etwa nußgroßen, flachhalbkugelig sich vorwölbenden, die ganze Dicke der Haut bis zur Muskulatur durchsetzenden Knotens, dessen Zentrum ein wenig nabelförmig eingesunken erscheint: die Hauptschichten der Haut nur ganz undeutlich voneinander abgrenzbar, da mit Ausnahme der Epidermis die Haut in ihrer ganzen Dicke von einem sehr zellreichen Infiltrat durchsetzt ist. Die Epidermis überall erhalten, aber beträchtlich über dem Infiltrat verdünnt, nur die Hornschicht ist ziemlich dick und reichlich aufgeblättert. Retezapfen fehlen vollkommen. Strat. papillare und subpapillare sehr zellreich, besonders um die, übrigens nicht auffallend hervortretenden Blutgefäße. Es sind der Hauptsache nach spindelige Bindegewebskörperchen und kleine Rundzellen. Im Strat. subpapillare beginnend, ziehen in verschiedenen Richtungen nach abwärts, längs der Gefäße, um Follikel und Drüsen angeordnete Zellherde, die sich mannigfach miteinander verbinden und schließlich zu einer einzigen



Zellmasse konfluieren. Auf den ersten Blick fällt wieder die Mannigfaltigkeit der Zellformen auf und die Regellosigkeit der Zellverteilung, hier dicht, dort schütter, förmlich einzeln in den spaltförmigen Räumen und Lücken zwischen dem aufgesplitterten Bindegewebe gelagert — ein höchst eigenartiges Bild! Die Abgrenzung des makroskopisch als solider Knoten imponierenden Zellinfiltrates ist nur gegen die Basis-Muskulatur bzw. Fascie derselben — eine scharfe, nach den Seiten zu verliert sich die Hauptmasse des Knotens allmählich, in die besagten Züge und Stränge sich auflösend. Überall sieht man, wie die Bindegewebsbündel des Corium durch die Zellmassen teils beseite geschoben, teils in ihre Fibrillen zerfasert werden, wobei zweifellos auch eine Ödemdurchtränkung das ihre zur Lockerung des Gewebes beiträgt. Unter den Zellen fallen auch hier protoplasmareiche Zellen auf mit meist sehr großen, dunkeln unregelmäßigen Kernen, wenn auch hier nicht so zahlreich wie im erstbeschriebenen Schnitt. Die Hauptmasse der Zellen sind kleine und größere regelmäßig runde Zellen von lymphocytärem Typus, daneben Plasmazellen und gewucherte Bindegewebskörperchen. Die elastischen Fasern sind im Bereiche des dichten Zellhaufens völlig geschwunden, dafür am Rande desselben oft in dichten Lagen angeordnet. Die Vascularisation ist keine so reichliche wie im erstbeschriebenen tiefsitzenden Knoten, die Veränderungen der größeren präexistenten Gefäße aber hochgradig. Namentlich am größten, im Schnitte quer getroffenen Gefäß sieht man deutlich, wie die Infiltratzellen nach Aufsplitterung der Adventitia in Zügen zwischen die Bündel der Muskulatur gegen die Intima vordringen.

Haut, die mehr diffus infiltriert erscheint: die Epidermis recht dick, bes. die Hornschicht ist mächtig entwickelt und reichlich lamellös aufgeblättert, mit kernhaltigen Hornzellen. Im Basalstratum wenig Pigment. Im Strat. papillare und subpapillare reichlich perivasculäre Anhäufung von Zellen, und zwar kleineren und größeren Rundzellen, jungen Bindegewebszellen, Plasmazellen, daneben aber auch unverkennbar einzelne große uninucleäre Formen. Die Papillen, besonders auch das Strat. subpapill. sind locker gefügt und deutlich ödematös, die Papillen vielfach breit und keulenförmig gegen die Epidermis aufgetrieben. Nach den tieferen Lagen des Corium setzen sich die erwähnten Infiltrate fort, sich zu mehr oder weniger ausgebreiteten, ganz unregelmäßig begrenzten zellreichen Herden verdichtend, die herab bis zur Tela subcutanea mit ihrem reichlichen Fettgewebe zu verfolgen sind.

Haut ohne makroskopisch wahrnehmbares Infiltrat von einer Stelle, die gegen die Umgebung als bräunlich pigmentierter, kreisrunder, ein wenig eingesunkener Feck erscheint: die Epidermis dünn, mit auffallend reichlichem gelbbraunem Pigment im Rete Malpighi und Basalstratum. Retezapfen kurz und schmal, vielfach nach der Seite zu verzogen. Das Corium auffallend derbfaserig. homogenisiert und nur in unmittelbarer Nachbarschaft der Gefäße im Strat-pap. und subpap. reichlichere Anhäufung von spindelförmigen Bindegewebskernen und vereinzelten Rundzellen. Das Fettgewebe der Tela subcut. völlig atrophisch; hier finden sich, hauptsächlich um Gefäße herum vereinzelte ganz kleine Infiltrate, die auf den ersten Blick als den schon mehrfach beschriebenen polymorphen Zellinfiltraten identisch erkannt werden können. Die Zellen liegen schütter und locker durcheinander in den Spalträumen eines deutlichen fibrillären Gerüstwerkes.

Lymphdrüsen: die Schnitte aus einem homogenen, mächtig vergrößerten Knoten im Retroperitonealraum zur Seite der Vena cava inf. zeigen, daß die normale Lymphdrüsenstruktur bis auf die überall erhaltene ziemlich derbe bindegewebige Kapel, die von ihr abgehenden Septen und das stellenweise recht dicht gefügte Reticulum völlig verwischt ist. Eine follikuläre Randzone oder Mark-



stränge sind nirgends mehr zu differenzieren; das lymphat. Gewebe auf spärliche, kleine Herde reduziert, ersetzt durch ein auf das deutlichste davon verschiedenes Zellmaterial, das im wirren Durcheinander die ganze Drüse erfüllt, bald dichter, bald lockerer gelagert ist und bezüglich der Zellformen die nämliche Polymorphie zeigt wie dies in der Haut aufgefallen war. Neben größeren Rundzellen, Plasmazellen und spindeligen Bindegewebskörperchen sind es wieder protoplasmareiche, rundliche, ovale oder polygonale Zellen mit auffallend großen, dunklen, eckigen Kernen, die in Verbindung mit dem überall sehr deutlichen Reticulum dem Infiltrat ein so eigenartiges Gepräge verleihen. Der Gewebscharakter ist in den Lymphdrüsen vielleicht noch prononcierter als in den Hautknoten. Gelegentlich sind am Rande die ursprünglichen Follikelformen noch andeutungsweise erhalten, die kleinen regelmäßig runden Lymphocyten aber völlig daraus verschwunden und ersetzt durch das bereits beschriebene Zellmaterial. Besonders die Randsinusräume sind stellenweise förmlich vollgepfropft damit. Die sklerosierte Kapsel ist stellenweise reichlich infiltriert, und zwar sind es der Hauptsache nach die gewöhnlichen Lymphocyten, neben ihnen aber auch da und dort große uninucleäre Formen. Die Drüsenkapsel ist mit der anliegenden Vena cava inf. durch fibröses Gewebe festverwachsen, so daß die Abgrenzung eine undeutliche wird, um so mehr, als überall, auch in der Venenwandung, und zwar in der Venenintima in diffuser Ausbreitung das polymorphzellige Granulationsgewebe sich entwickelt hat, dessen große Zellen hier, in kleinen Haufen beisammen, den Eindruck neoplastischer Elemente machen.

Einen ganz ähnlichen histologischen Befund bieten die Lymphknoten der verschiedenen anderen Körperregionen, die großen sowohl als auch die nicht auffällig vergrößerten. Verschiedenheiten bestanden nur in der Intensität der Ausbreitung und Entwicklung des eigenartigen Granulationsgewebes, indem in manchen Lymphknoten evtl. noch reichlich lymphatische Zellen erhalten waren. Die makroskopisch als Nekrosen imponierenden Stellen in einzelnen großen Knoten bieten auch mikroskopisch das Bild des nekrotischen Zell- und Kernzerfalles.

Die tracheo-bronchialen Lymphknoten sind tuberkulös verändert; neben frischen miliaren Tuberkeln finden sich ausgebreitete käsige Nekrosen und fibröshyalinentartete Partien, ohne daß man das eigenartige Granulationsgewebe der übrigen Lymphknoten in diesen Lymphdrüsen nachweisen könnte.

Etwa haselnußgroßer Knoten am weichen Gaumen:

Von der Gaumenschleimhaut ist an der Stelle der stärksten Verwölbung des Knotens nur mehr das mehrfach geschichtete Plattenepithel zu sehen, wie es kontinuierlich und unverändert darüber hinwegzieht; Tunica propria und Submucosa sind eingenommen von einem dichten Zellinfiltrat, das, von lymphatischen Bildungen deutlich verschieden durch seine Eigenheit auffällt. Dort, wo der Knoten das Niveau der übrigen Nasen- Rachenmucosa wieder erreicht, werden die einzelnen Schichten der Schleimhaut-Tunica propria, eine Art Muscularis mucosae, Submucosa mit den Drüsen wieder sichtbar. Das den Knoten bildende Infiltrat zeigt mit besonderer Deutlichkeit die charakteristische Zusammensetzung aus polymorphen Zellen, unter denen reichliche große uninucleäre neben den übrigen bekannten Formen auffallen. Die Zellen liegen wirr durcheinander, meist sehr dicht in einem ganz deutlichen, zarten, da und dort auch durch derbere Faserzüge verstärkten Reticulum mit zahlreichen weiten, strotzend mit Blut gefüllten Capillaren. An Zahl überwiegen die großen uninucleären Zellen bedeutend die übrigen Zellformen.

Die Infiltratzellen sind auch zwischen und in die Schleimdrüsen in der Tiefe der Submucosa gedrungen, so daß nur mehr Reste von Drüsenschläuchen inmitten der Zellmassen zu erkennen sind. Die größeren präexistenten Gefäße zeigen mit



den großen Uninucleären infiltrierte Wandungen, die bis unter das Endothel der Intima vordringen und wohl auch das Lumen ausfüllen. Die an die Knoten grenzende Schleimhaut zeigt strotzend mit Blut gefüllte Capillaren und reichliche gewöhnliche Rundzelleninfiltration der Tunica propria; in der Submucosa aber, und zwar vorwiegend anscheinend an der Stelle präexistenter lymphat. Gewebsbildungen ist typisches Zellmaterial etabliert vom Charakter der Zellen des Knotens.

Walnußgroßer Knoten im Unterlappen der rechten Lunge:

Der Knoten, gebildet von typischem Granulationsgewebe mit besonders reichlichen großen Uninucleären ist gegen das umgebende, lufthaltige Lungengewebe ziemlich deutlich abgegrenzt und wird von Pleura überzogen, die bis auf wenige Lagen aufgefasert und zellig infiltriert ist. Vom Lungengewebe ist nichts mehr zu sehen, nur dort, wo die Zellen nicht zu dicht gelagert sind, läßt eine Art alveolearer Anordnung der Zellmassen das präexistente Gewebe vermuten. Die Wandungen der Blutgefäße und Bronchien bis zur Unkenntlichkeit zellig infiltriert und aufgefasert. Das Epithel der Bronchienschleimhaut ins Lumen abgestoßen oder ganz zugrunde gegangen, so daß der Bronchus als solcher kaum noch erkennbar bleibt. Im stellenweise dicht gefügten Reticulum reichlich Kohlenpigment. Zahlreiche Capillaren. Die Verteilung der Zellen im Knoten ist ganz unregelmäßig, derart, daß ganz dichte Zellhaufen neben ganz zellarme Stellen zu liegen kommen. Das Lungengewebe in unmittelbarer Umgebung des Knotens ist lufthaltig und zeigt im allgemeinen nur die Erscheinung unbedeutender Kompression durch die Knoten, jedenfalls kann von einer fibrinösen Exsudation oder Transsudation in den Nachbaralveolen nichts konstatiert werden. Die Wandungen der Alveolen sind allerdings zellreich, ihre Capillaren mit Blut gefüllt und die Alveolarepithelien stellenweise in Proliferation und Desquamation begriffen. Im Bindegewebe um größere Gefäße zeigen sich auch in der Nachbarschaft des Knotens ganz umschriebene Anhäufungen großer, verschieden geformter Zellen.

Schnitte aus makroskopisch anscheinend unverändertem, jedenfalls nicht infiltriertem Lungengewebe lassen in ganz unregelmäßiger Verteilung im Bindegewebe um die größeren Gefäße, zwischen diesen und den Bronchien und besonders innerhalb der Wandung der größeren Bronchien deutlich kleine Herde des eigenartigen Granulationsgewebes erkennen. An einer Stelle besonders erscheint isoliert, inmitten unveränderten Lungengewebes ein größerer Bronchus durch das Granulationsgewebe völlig zerstört, das allseits durch die Muscularis bis unter das Epithel vorgedrungen war; das Lumen von zerfallendem Epithel ausgefüllt.

Die flachen Knoten in der Schleimhaut der Trachea sind bedingt durch ein Zellinfiltrat, das hauptsächlich subepithelial in der T. propria diffus angeordnet sich ausbreitet und dort, wo sich das Infiltrat knotig über das Niveau vorwölbt, auch in die Tiefe der Submucosa zwischen den Drüsen eindringt, wobei die Auffaserung der Muscularis mucosa durch die Infiltratzellen sehr deutlich zu sehen ist. Das Infiltrat ist subepithelial reichlich vascularisiert und gleicht in seiner Eigenheit vollkommen den Infiltraten in den Lungen usw.

Die Milz zeigt, abgesehen von unbedeutender Sklerosierung der Kapsel, der Trabekel und des Pulpareticulums und hyaliner Umwandlung der Wandung der kleinen Arterien keine Besonderheiten; ihre Struktur durchaus erhalten. Entsprechend ihrem makroskopischen Aussehen ist sie dicht gefügt, die Pulpa zell- und blutreich, Follikel mäßig reichlich o. B.

Das Knochenmark der langen Röhrenknochen erweist sich bei mikroskopischer Untersuchung als teilweises Zellmark. Zwischen stellenweise gallertig-atrophischen Fettzellen Züge und Felder von Zellen und weiten Bluträumen; neben den gewöhnlichen Markelementen reichlich gelbbraunes Pigment.



Die histologische Untersuchung der verschiedenen in der Haut, in der Schleimhaut des Rachens, des Larynx, der Trachea, in den Skelettmuskeln, den Lungen und Lymphdrüsen etablierten knotigen Infiltrate und Tumoren ergibt also weitestgehende Übereinstimmung ihres histopathologischen Verhaltens. Überall erweisen sich die Infiltrate, ob sie nun große oder nur unbedeutende Knoten bilden, dargestellt durch ein zellreiches Gewebe, dessen Granulationsgewebscharakter auf das deutlichste zutage tritt. Struktur und Zellenbau der Infiltrate sind so eigenartig, daß eine Verwechslung mit irgendeinem der bekannten Granulationstumoren ausgeschlossen erscheint, im besonderem aber ihre Unterscheidung gegenüber lymphatischen Bildungen geradezu auf den ersten Blick möglich ist. Vor allem imponiert die Mannigfaltigkeit der Zellen, die in wirrem Durcheinander, bald ganz dicht, bald schütter in den Lücken und Spalten eines vielfach höchst auffallenden Reticulums gelagert sind. Neben kleinen und größeren, regelmäßig runden Zellen mit relativ großem, gleichmäßig rundem, dunkelgefärbtem Kern und ganz schmalem Plasmasaum, Lymphocyten entsprechend, neben spindeligen Bindegewebszellen und Plasmazellen sind es besonders protoplasmareiche, verschieden geformte Zellen mit großen, rundlich-ovalen, gekerbten oder ganz unregelmäßigen dunklen Kernen, die dem Bilde sein charakteristisches Gepräge geben. Diese wesentlichen Züge des histologischen Bildes kehren in allen Schnitten wieder, so daß sich unbedeutende Verschiedenheiten nur insofern ergeben, als die Infiltrate manchmal besonders reichlich die großen Uninucleären aufweisen, anderswo diese Zellen wieder mehr oder weniger zurücktreten. Nirgends sieht man Vereiterung, nirgends vielkernige Riesenzellen, auch die Nekrosen sind recht beschränkt. Zweifellos ähnliche Bilder zeigt nur das entzündliche Granulationsgewebe der Lymphogranulomatose mit seiner ebenfalls außerordentlichen Polymorphie des Zellmaterials. Immerhin lassen sich die Sternbergschen Zellen mit ihren tiefgelappten, geweihartigen Riesenkernen ohne weiteres von unseren großen Uninucleären unterscheiden. Alles in allem besteht wohl kein Zweifel, daß die knotigen Infiltrate und Tumoren im vorliegenden Falle einander gleichwertige Manifestationen einer Mycosis fungoides, daß sie echte mykoside Krankheitsprodukte darstellen.

Von besonderem pathologisch-anatomischem Interesse erscheint nun auch unser zweiter Fall, der wie der erste, in der hiesigen Dermatol. Klinik beobachtet wurde. Ohne mich mit der Klinik des Falles befassen zu wollen, sollen im folgenden nur die wichtigsten klinischen Daten, wie ich sie der von Herrn Prof. Polland freundlichst überlassenen Krankengeschichte entnehmen konnte, angeführt werden:



Der 47 jährige Fabrikarbeiter F. P. am 5. V. 1919 zum ersten Male ins Spital aufgenommen; nach der Anamnese hatte Pat. vor 5 Jahren einen Hautausschlag, der auf den Extremitäten große Flecken bildete, die stark juckten. Seit 1913 arbeitete Pat. in einem Betriebe, wo er viel mit Schwefelsäure zu tun hatte. Im Sommer 1918 litt er an einem an den Beugeseiten der Hände und Füße lokalisiertem Ekzem mit reichlicher Schuppung. Seitdem hat sich der Prozeß allmählich über die ganze Haut — mit Einschluß des behaarten Kopfes — ausgebreitet. Gleichzeitig stellten sich auch Kältegefühl, Frösteln und Gewichtsabnahme ein. 2 Geschwister angeblich an Tuberkulose gestorben. Dem Befunde einer dauernden diffusen Rötung, Schwellung und Schuppung der Haut ohne sonstige charakteristische Efflorescenzen entsprechend, wurde die Diagnose auf Pityriasis rubra gestellt. Pat. wurde am 29. VIII. 1919 gebessert entlassen. Gegen Ende des Jahres neuerliche Spitalsaufnahme. Am 25. XII. 1919 bei unverändertem äußerem Aspekt einer generalisierten exfoliativen Erythrodermie anhaltendes Fieber um 39° mit Schüttelfrösten ohne bestimmte Organerscheinungen. Die oberflächlichen Lymphdrüsen alle sehr druckempfindlich und deutlich vergrößert, Milztumor, Pirquet +. Am 8. I. 1920 unter zunehmender Schwäche und geringer Atemnot Exitus letalis. Klinische Diagnose: Pityriasis rubra.

Obduktionsbefund: 9. I. 1920: Kaum mittelgroße männliche Leiche von mäßig kräftigem Knochenbau, schwächlicher Muskulatur, hochgradig abgemagert. Die Haut über dem ganzen Körper ohne Ausnahme in auffälliger Weise verändert: sie ist diffus blaurot gefärbt und reichlich bedeckt von kleineren und größeren, zum Teil lamellösen, weißlichen, trockenen Schuppen, die sich leicht wegwischen und abheben lassen. Diese Schuppung zeigt sich auch auf der behaarten Kopfhaut, hier aber nur in Form eines mehlartigen Staubes zwischen den schütteren Haaren. Dabei ist die Haut entschieden verdickt, nur in groben Falten abhebbar, derb und ganz unelastisch. Außer der Rötung Schwellung und Schuppung nirgends irgendwelche besonders gestaltete Hautefflorescenzen. Nur über den beiden Handrücken scheint die Haut weniger rot, dünner und glatt. Nägel ohne Befund. Die sichtbaren Schleimhäute blutleer und trocken. Augen tief in die Orbita zurückgesunken. Der Hals mittellang und recht schlank; durch Palpation lassen sich beiderseits voneinander abgrenzbare, ziemlich derb-elastische, bohnen- bis haselnußgroße Knoten — Lymphknoten wohl entsprechend — feststellen; dieselben Lymphknotenpakete in beiden Axillae und in inguine. Die Haut über den Knoten verschieblich ebenso wie die Pakete auf der Unterlage. Thorax wenig gewölbt, mittellang und -breit. Abdomen eingesunken, ohne besonderen Palpationsbefund. Untere Extremitäten keine Ödeme. Hoden im Scrotum, auffallend klein. In der rechten Ellenbogenbeuge und rechts in inguine, je ein kleiner, oberflächlicher Hautabsceß.

Die weichen Schädeldecken fühlen sich lederartig derb und dick an, trotz fast völligen Fettmangels. Das knöcherne Schädeldach ziemlich geräumig, längsoval, symmetrisch, kompakt o. B. Die Dura von mittlerer Spannung, wenig durchblutet, feucht glänzend; im Sichelblutleiter wenig lichtes flüssiges Blut. Durainnenfläche spiegelnd glatt und glänzend. Die inneren Hirnhäute durchaus zart, mäßig gespannt, wenig durchblutet und stark durchfeuchtet. Gyri und Sulci o. B. An der knöchernen Basis fällt die Gegend der Sella turcica auf; ihr entspricht ein annähernd kreisförmiges, 12 mm im Durchmesser haltendes, 10 mm tiefes Loch, in das man bequem die Kuppe des Zeigefingers legen kann; am Grunde, zunächst gar nicht sichtbar, findet sich die kleine, abgeflachte Hypophyse.

Das Gehirn ziemlich weich, wenig durchblutet und stärker durchfeuchtet; Rinde schmal, lichtgrau. Ventrikel ein wenig weiter, mit klarer Flüssigkeit als Inhalt, Ependym zart. Die Substanz des Kleinhirns wie die des Großhirns.



Stammganglien o. B. Gefäße der Basis von entsprechendem Kaliber, zartwandig, blutleer.

Unterhautzellgewebe nahezu vollkommen fettlos, die Muskulatur deutlich atrophisch. Beide Lungen gebläht, berühren sich in der Mittellinie, so daß sie den Herzbeutel völlig verdecken. Pleurahöhlen leer. Oberlappen der linken Lunge durchaus lufthaltig, von dunkelschwarzroter Farbe. Am Durchschnitt das Gewebe von der nämlichen Färbung; von der glatten Schnittfläche entleert sich spontan und auf Druck reichlich blutige, fast schaumlose Flüssigkeit. Die Bronchialschleimhaut dicker und von blauroter Farbe, mit blutigem Schleim bedeckt. Die Verhältnisse an der rechten Lunge entsprechen jenen an der linken. Die Lymphknoten am Hilus klein, stark anthrakotisch mit vereinzelten kleinen krümeligen Kalkherden.

Das Herz klein, epikardiales Fettgewebe spärlich, sulzig, Gefäße geschlängelt. Das Myokard dunkelbraunrot, ziemlich fest. Klappenpapparate zart und schlußfähig. Aorta o. B.

Die Schleimhaut der Mund- und Rachenhöhle von einem ziemlich festhaftenden, schmutzig graugelblichen-bräunlichen Belage bedeckt. Tonsillen mittelgroß, stark zerklüftet, mit reichlichen krümeligen Pfröpfen in den Buchten. Im Oesophagus der nämliche Belag. Schleimhaut des Larynx und der Trachea blaß grauweiß, o. B. Der lymphatische Rachenring nicht auffallend. Die beiden Schilddrüsenlappen sehr klein und derbkonsistent, ihr Gewebe dicht und deutlich körnig, graugelbbraun. Die cervicalen Lymphknoten beiderseits durchwegs, aber im allgemeinen nur unbedeutend vergrößert, gegen die Haut und das umgebende Gewebe verschieblich, rollbar, untereinander deutlich abgegrenzt, wenn auch zu größeren Paketen verbunden, von derb elastischer Konsistenz und blauroter Farbe; die Schnittfläche ebenso gefärbt mit einzelnen unscharf begrenzten blässer, graurot gefärbten Flecken, feuchtglänzend; keine distinkten Knötchenbildungen, keine Verkäsung oder Eiterung. Die Lymphknoten an der Bifurkation der Trachea groß, derb induriert, grauweiß.

Leber von mittlerer Größe, ihre Ränder etwas stumpfer, Kapsel zart; Oberfläche graugelbbraun. Konsistenz ziemlich beträchtlich, der Blutgehalt ein mittelmäßiger, Acinuszeichnung sehr deutlich.

Die Milz $24 \times 12 \times 8$ cm, ihre Kapsel gespannt, Oberfläche glatt, von dunkelblauroter Farbe und ziemlich derber Konsistenz; am Durchschnitt ist das Gewebe dichtgefügt, blutreich, schwarzrot, Pulpa läßt sich recht reichlich abstreifen, Trabekeln dicht und deutlich. Auf schwarzrotem Grunde heben sich, in Unmengen durch die Masse der Milz zerstreut, kleinste, submiliaren Tuberkeln täuschend ähnliche graudurchscheinende Knötchen und Streifchen sehr auffällig ab. Der Großteil der Knötchen ist scharf umschrieben und deutlich über das Niveau vorspringend; daneben sind auch größere, grauweiße, weniger distinkte Follikel zu erkennen.

Die Nieren, in wenig fettreiches Gewebe eingehüllt, von mittlerer Größe und entsprechender Form. Kapsel ohne Substanzverluste abziehbar, Oberfläche bis auf vereinzelte seichte Absumptionen glatt und gleichmäßig graurot gefärbt, Konsistenz eine mittlere. Am Durchschnitt zeigt sich die stellenweise verschmälerte Rinde von den Pyramiden deutlich abgegrenzt, von entsprechender streifiger Struktur.

Harnblase zusammengezogen, enthält eine geringe Menge dunklen, klaren Harns; Prostata klein, ihre Schnittfläche glatt, grauweiß. Der Magen wenig ausgedehnt, seine Schleimhaut reichlich gefaltet, verdickt, mit reichlichem Schleim bedeckt, blaß graugelblich gefärbt. Dünn-Dickdarm bis auf mäßige Schwellung und Rötung der Schleimhaut besonders im Colon ascendens ohne Befund. Die mesen-



terialen Lymphdrüsen kaum auffällig vergrößert, graurot. Pankreas, Nebennieren o. B. Die retroperitonealen Lymphdrüsen durchwegs ein wenig vergrößert, wenn auch nicht in dem Maße wie die oberflächlichen Lymphknoten, wie diese blaurot und derb konsistent.

Die langen Röhrenknochen enthalten neben Fettmark, auch reichlich weiches, dunkelrotes Zellmark.

Rückblickend können wir also feststellen: Bei einem 47jährigen Manne — dessen Erkrankung mehr als eineinhalb Jahre bestanden hatte — nachdem er schon mehrere Jahre zuvor an juckenden Ausschlägen gelitten hatte — und während achtmonatiger genauer klinischer Beobachtung als Pityriasis rubra imponierte, fand sich bei der Obduktion eine auffallende Affektion der gesamten Körperhaut, charakterisiert durch diffuse, ganz einförmig monotone Rötung, Schwellung und Verdichtung der Haut nebst reichlicher, kleienförmiger und großlamellöser Schuppung ohne sonstigen Efflorescenzen wie etwa Quaddel-, Papel-, Pustel-, Blasenbildungen, die auch während der ganzen Dauer der Erkrankung angeblich niemals zu beobachten waren. Außerdem wurde eine zum Teil recht erhebliche Schwellung sämtlicher oberflächlicher Lymphknoten festgestellt, besonders die axillaren und inguinalen Drüsen bildeten mächtige tast- und sichtbar vorgewölbte Pakete. Die Eröffnung der Körperhöhlen ergab einen mächtigen Milztumor mit Bildung zahlloser kleinster Knötchen im Milzgewebe, Schwellung fast sämtlicher tiefen und inneren Lymphdrüsen, an Mächtigkeit allerdings weit hinter den subcutanen zurückbleibend, unbedeutende Reste tuberkulöser Veränderungen der Lungenhilusdrüsen und die Erscheinungen hochgradiger Kachexie mit Atrophie der Organe besonders der Hypophyse und Schilddrüse. Als letzte Todesursache fand sich beiderseitige hypostatische Pneumonie vor.

Der grob anatomische Befund schien zunächst mit der klinischen Diagnose wohl vereinbar. Als Pityriasis rubra bezeichnet man ja heutzutage eine engumschriebene Gruppe von Hauterkrankungen — als solche imponieren sie zum mindesten — charakterisiert dadurch, daß das Krankheitsbild dauernd — der Verlauf ist ein exquisit chronischer — durch die Symptome diffuser Rötung und Schuppung beherrscht wird, sich gewissermaßen mit den Symptomen erschöpft insofern, als andere Veränderungen der Haut hierbei nicht beobachtet werden. Die Ätiologie dieser Erkrankungen, deren wichtigster Typ die Pityriasis rubra Hebra ist, ist völlig unbekannt.

An eine solche Pityriasis rubra Hebra hatte man im vorliegenden Falle klinischerseits auch gedacht.

Erst die auffälligen Veränderungen der Milz und der Befund einer, wenn auch nur unbedeutenden, so doch fast universellen Schwellung auch der tiefen und inneren Lymphknoten fordert pathologisch-anatomisch zu differentialdiagnostischen Erwägungen auf. Unsere heutige

rigorose Auffassung der Pityriasis rubra ist ja das Ergebnis mühevoller klinischer Beobachtung und scharfsinniger differentialdiagnostischer Erwägungen. Seinerzeit war die Gruppe Pityriasis rubra ein Komplex der verschiedensten, ätiologisch differenten Krankheiten, alle jene Krankheitsfälle, die durch diffuse Rötung und Schuppung der Haut besonders auffallend waren, umfassend. F. v. Hebra hat dann als erster die Verhältnisse dieser zu ständiger Verwirrung Anlaß gebenden Krankheitsgruppe zu klären begonnen, durch Präzisierung seines Typ der P. rubra Hebra als selbständige, ätiologisch einheitliche Erkrankung ausgezeichnet durch eminent chronischen Verlauf und eine „seltene Monotonie der Erscheinungen", nämlich ausschließlich diffuse Rötung und Schuppung der Haut mit schließlicher ausgesprochener Atrophie derselben. In der Folgezeit war es vor allen Brocq, der sich bemühte, nach genauer kritischer Sichtung aller bis dahin beobachteter Fälle, die große Gruppe der durch Rötung und Schuppung auffallenden Krankheiten in verschiedene Typen einzuteilen. Nach Abgrenzung der offenkundig sekundären Fälle, bei denen das Krankheitsbild nur durch die ausnahmsweise einmal universell gewordene Ausbreitung eines Ekzems, Lichee, Psoriasis, Urticaria, Pemphiegus usw. zustande kommt, unterschied Brocq die verschiedensten Typen innerhalb dieser von ihm als generalisierte exfoliative Erythrodermie bezeichneten Krankheitsgruppe. Allein seine Einteilung basierte bei völliger Unkenntnis der ätiologischen Faktoren nur auf unsichern, veränderlichen klinischen Eigentümlichkeiten, war also wissenschaftlich nicht entsprechend fundiert. Erst in jüngster Zeit sind wir auf Grund von genau beobachteten und nach allen Richtungen (hämatologisch, histopathologisch und autoptisch) untersuchten Fällen in der Lage, verschiedene Typen dieser Gruppe ihren verschiedenen ätiologischen Faktoren entsprechend zu präzisieren und gegeneinander abzugrenzen. Heute sehen wir in der diffusen Rötung und Schuppung der Haut nicht so sehr die Krankheit selbst, als vielmehr ein in der Regel toxisch bedingtes Symptom eines tiefersitzenden Allgemeinleidens. Wir kennen Fälle von generalisierter exfoliativer Erythrodermie, die auf die Wirkung medikamentöser Gifte (Hg, Chinin, Antipyrin) zurückzuführen sind; oder aber es handelt sich um bakteriotoxische Noxen, z. B. Toxine der Tuberkelbacillen oder um Noxen, die denen der Leukämie bzw. Pseudoleukämie, der Lymphogranulomatose und Mycosis fungoides identisch sein müssen. Bei allen diesen Krankheiten beobachtet man hin und wieder einmal das Auftreten einer generalisiert exfoliativen Erythrodermie und sehen wir selbe unter Umständen derart das Krankheitsbild beherrschen, daß erst die genaue autoptische Untersuchung des Falles das zugrunde liegende Allgemeinleiden aufzudecken imstande ist. Solche Fälle führen dann zu jener engumschriebenen, obenerwähnten Gruppe generali-



sierten exfoliativen Erythrodermie, deren Ätiologie bislang völlig unbekannt ist, und die wir darum wohl auch als idiopathische exfoliative Erythrodermien bezeichnen. Ihr bekanntester Typ ist die Pityriasis rubra Hebra, von ihr hauptsächlich nur im Verlauf verschieden die Dermatitis exfoliativa generalisata chronica Brocq.

Wir sehen demnach, daß auf Grund des grob anatomischen Befundes unter entsprechender Berücksichtigung der klinischen Beobachtungen im vorliegenden Falle folgende Krankheiten differentialdiagnostisch in Betracht kommen: 1. die idiopathischen generalisierten exfoliativen Erythrodermien — Typ Hebra; 2. generalisierte exfoliative Erythrodermie als Symptom bzw. Hautlokalisation einer Leukämie bzw. Pseudoleukämie, Lymphogranulomatose und Mycosis fungoides. Für die Diagnose Pityriasis rubra Hebra wird bekanntlich die schließliche Ausbildung einer hochgradigen Atrophie der Haut als besondere Eigenheit dieser generalisierten exfoliativen Erythrodermie gefordert. Von einer solchen ist aber im vorliegenden Falle nicht die Rede; wie erwähnt war, die Haut des ganzen Körpers dick und derb infiltriert, nur in groben Falten abhebbar. Und da der tödliche Ausgang allein nur auf Rechnung des Allgemeinleidens zu bringen war, erledigt sich die Frage, ob vielleicht erst bei längerem Bestande der Krankheit die Atrophie zur Ausbildung gekommen wäre, von selbst.

Hingegen bleibt bei Erythrodermia leucaemica resp. pseudoleucaemica die Haut dauernd verdickt. Daneben aber bestehen die Erscheinungen der Leukämie, besonders die charakteristischen Veränderungen des Blutes. Von solchen wurde nun klinischerseits im vorliegenden Falle nichts erwähnt und dergestalt die Möglichkeit einer leukämischen Erkrankung unwahrscheinlich, wenngleich es auch klar war, daß nur die histologische Untersuchung der Veränderungen der Haut, Lymphdrüsen und Milz die endgültige Entscheidung bringen konnte. Dies gilt in gleicher Weise auch für die Feststellung einer der Erythrodermie zugrunde liegenden Lymphogranulomatose, die ja klinisch und grob anatomisch weitestgehende Ähnlichkeit mit den leukämischen Erkrankungen hat. In Anbetracht des negativen Blutbefundes scheint die Möglichkeit, daß es sich in unserem Falle um die seltene Form der Mycosis fungoides mit generalisierter exfoliativer Erythrodermie handle, besonders in den Vordergrund gerückt. Besnier-Hallopeau und Leredde haben als seltene Varietät der Mycosis fungoides Fälle beschrieben, bei denen eine generalisierte exfoliative Erythrodermie die Szene des ganzen Prozesses eröffnet oder m. w. spät nach dem Auftreten von präfungoiden Erscheinungen dem Falle ein charakteristisches Gepräge gibt und haben in solchen Fällen von diffuser Mcyosis fungoides gesprochen. Dabei bleibt die Haut immer m. w. verdickt und derb, die Röte ist eine livide und die Schuppung unter Umständen reich-



lich, lamellös, deutlicher Haarausfall, Nägel o. B. Immer zeigen sich dabei multiple Lymphdrüsenschwellungen, bald stärker, bald schwächer ohne Erweichung und Eiterung. Selten kommt es dabei zur Manifestation typischer, pathognomonischer mykosider Tumoren, häufiger bleiben die Infiltrate klein und flach oder kommen überhaupt zu keiner nennenswerten Ausbildung. Das grob anatomische Bild im vorliegenden Falle entspricht nun in allen seinen Zügen, namentlich auch, was die auffälligen Veränderungen der Milz anbelangt, einer solchen diffusen Form der Mycosis fungoides; entscheidend für die Diagnose ist wiederum nur das Ergebnis der histologischen Untersuchung, seitdem wir wissen, daß allen mykosiden Krankheitsmanifestationen ein spezifisches, eigenartiges Granulationsgewebe zugrunde liegt.

Entsprechend dem makroskopischen Befunde von der Hauptsache nach nur oberflächlichen Hautveränderungen, zeigen sich auch im mikroskopischen Bilde die Veränderungen der Haut besonders in den obersten Lagen derselben etabliert; die Epidermis ist dick, namentlich die Hornschicht ist mächtig entwickelt, locker gefügt, deutlich geschichtet und vielfach lamellös aufgeblättert, mit kernhaltigen Hornzellen. Stratum granulosum stellenweise fehlend oder nur in einziger Zellreihe vorhanden. Die Retezellen recht groß mit spärlichen Kernteilungsfiguren, zwischen ihnen rundliche oder gestreckte Wanderzellen. Im Stratum basale, das sehr niedrig erscheint, fehlt das Pigment fast vollkommen. Retezapfen ziemlich reich und zum Teil tief gegen das Corium vordringend. Dementsprechend auch die Papillen mächtig entwickelt, stellenweise fast bis zur Epidermisoberfläche vordringend, dabei vielfach kolbig gestaltet oder keulenförmig gegen die Epidermis zu aufgetrieben infolge Ödemdurchtränkung. Zwischen den ganz locker gefügten, auseinandergedrängten zarten Bindegewebsbündeln, besonders aber in unmittelbarer Nachbarschaft der reichlich mit Blut gefüllten Capillaren der Papillen finden sich dichte Ansammlungen verschiedenartiger Zellen: kleine gewöhnliche Lymphocyten, jugendliche Bindegewebszellen mit längsovalem Kern, vereinzelte Plasmazellen und gelegentlich auffallend große, verschieden geformte Zellen mit großen dunklen Kernen. Das Stratum subpapillare sehr deutlich gegen die tiefen Lagen des Corium abgegrenzt, da in ähnlicher Weise wie die Papillen reichlich zellig infiltriert, während das Corium im allgemeinen zellarm erscheint. Die Zellen liegen hauptsächlich perivasculär und wird so entsprechend der Anordnung des subpapillaren Gefäßnetzes durch Konfluenz der Herde ein diffuses, bandartig ausgebreitetes Zellinfiltrat gebildet. Mit den senkrecht vom subpapillaren Gefäßnetz gegen die Papillen aufsteigenden Gefäßen setzt sich das Infiltrat in die Papillen fort, während eine solche Fortsetzung nach abwärts im allgemeinen nicht zu sehen ist. Hier in den tiefen Lagen der Cutis fällt die besonders derbwellige Beschaffenheit der Bindegewebsbündel auf; Zellhäufungen finden sich nur in nächster Umgebung einzelner Knäueldrüsen. Das subcutane Fettgewebe spärlich atrophisch mit reichlichen gelbbraunen Pigmentschollen. Elastische Fasern o. B. (In den nach Fränkel gefärbten Elasticaschnitten zeigt sich das Ödem der Papillen und die Gruppierung der Zellinfiltrate besonders deutlich.) Die Zusammensetzungen der Zellanhäufungen aus polymorphen Zellformen ist überall eigenartig, während bezüglich der Massigkeit der Infiltrate verschiedene Hautstellen nicht unbedeutende Differenzen aufweisen. So fehlt in der Haut der Unterschenkel die sonst so deutliche Infiltration der Papillen voll-

kommen und beschränkt sich die Infiltration völlig auf das Str. subpap., so daß dieses durch eine Schicht unveränderten Bindegewebes sehr scharf gegen die Epidermis abgegrenzt erscheint. Die Rumpfhaut wiederum zeigt reichlich gelbbraunes Pigment im Basalstratum der Epidermis und in den Papillen, diese dabei dichtzellig infiltriert, so daß das präexistente Gewebe völlig verdeckt erscheint, die Gefäße strotzend mit Blut gefüllt.

Schnitte aus den bis dattelgroßen inguinalen Lymphknoten lassen die normale Lymphdrüsenstruktur völlig vermissen. Man sieht keine follikuläre Randzone oder Markstränge mehr, lymph. Zellmaterial findet sich nirgends in irgend nennenswerten Komplexen, ist vielmehr nur diffus eingestreut zwischen Zellen, die im regellosen Durcheinander die Drüse erfüllen und in der Größe, Form und Tinktion deutlich verschieden sind von lymphat. Zellmaterial. Die Zellen sind durchwegs protoplasmareicher, rundlich-oval oder unregelmäßig geformt, mit zum Teil auffallend massigen rundlichen oder eckigen dunklen Kernen; daneben reichlich Fibroblasten. Die Zellen liegen eingestreut in den Maschen- und Spalträumen eines zum Teil recht dichten Reticulums. Die bindegewebige Kapsel der Drüsen ist überall deutlich, stellenweise aufgefasert und zellig infiltriert. Das Phänomen der Zersplitterung durch das polymorphe Zellmaterial des Knotens zeigt sich besonders auffällig auch an den die Lymphknoten durchziehenden bindegewebigen Septen. Der Blutgehalt ist ein sehr beträchtlicher; nirgends mehrkernige Riesenzellen, keine Nekrosen.

Andere, nichtvergrößerte Lymphdrüsen zeigen wiederum nur hochgradige Hyperämie und Verdichtung des bindegewebigen Reticulums, die lymphatischen Elemente reichlich, in Follikeln und Marksträngen entsprechender Anordnung. In allen Lymphknoten reichlich gelbbraunes Pigment.

Die Lymphknoten an der Bifurkation der Trachea zeigen teils ältere verkäste, teils frische miliare tuberkulöse Herde.

Die Milz weist überraschende histologische Veränderungen auf. In groben Zügen erscheint die Struktur erhalten oder wiederholt, insofern man Kapsel, Trabekel, Pulpa und Follikel bzw. follikelartige Knötchen unterscheiden kann. Es fällt aber gleich auf, daß echte Malpighische Körperchen nur ganz verschwindend da und dort im Schnitt noch erhalten sind; an ihrer Stelle zeigen sich viel zellärmere, übrigens bezüglich des Zellreichtums sich sehr verschieden verhaltende Knötchen. Man hat den Eindruck, als seien gerade aus dem Malpighischen Körperchen die lymphatischen Zellen verdrängt, dafür das Reticulum verdichtet und sehr prägnant, die lymphatischen Zellen ersetzt durch ganz anders beschaffene Zellen, die auf den ersten Blick durch die Mannigfaltigkeit ihrer Größe und Form und die vielfach massigen Kerne an das oben beschriebene Zellmaterial der Lymphknoten erinnern. Wie gesagt entsprechen diese Zellherde bzw. exquisiten Knötchen in ihrer Größe, Form und Lagerung zum großen Teil sicherlich früheren Malpighischen Körperchen — man erkennt manchmal auch sehr deutlich die Follikelarteriendurchschnitte in ihnen —, zum Teil aber scheinen sie unabhängig davon in der Masse der Pulpa und besonders entlang der Trabekel entstanden zu sein. So erscheinen die Trabekel durchwegs verdickt, aber nicht sklerosiert, sondern breit aufgefasert, ja förmlich in ihre einzelnen Bindegewebsfibrillen zerlegt, retikuliert. In den so entstehenden Lücken und Spalten liegen die schon erwähnten eigenartigen Zellen, bald dichter, bald spärlicher, gelegentlich ganz schütter, so daß das Bild ein höchst eigenartiges wird. Die Auffaserung der Trabekel ist nicht überall gleich hochgradig, stellenweise sind nur die äußeren Partien der Trabekel aufgefasert und zellig infiltriert, die inneren Lagen noch unverändert; so hat man den Eindruck, als ob die Zellherde an der Oberfläche der schmalen Trabekel, diesen aufsäßen. Neigung zur Konfluenz der Knötchen besteht nicht, im Gegenteil,



es sind dieselben inmitten der blutreichen Pulpa meist voneinander deutlich isoliert von der Größe miliarer oder submiliarer tuberkulöser Knötchen.

Irgendwelche regressive Veränderungen, besonders Nekrosen sind nirgends nachweisbar. Die Wandungen der größeren Gefäße sind vielfach zellig infiltriert, und zwar sind es namentlich die Adventitia und die subendothelialen Lagen der Intima, woselbst sich in diffuser, bandartiger Ausbreitung das polymorphe Zellmaterial vorfindet.

Das Lebergewebe zeigt, abgesehen von in zahlreichen kleinen Herden bestehenden Verfettung keine Besonderheiten. Das periportale Bindegewebe aber ist zellig infiltriert, und fallen neben gewöhnlichen kleinen Rundzellen auch größere Zellen auf mit zum Teil massigen dunklen Kernen. Wo diese Zellen in den Maschen des deutlich retikulierten Gewebes eines periportalen Bindegewebsdreiecks liegen, entstehen förmlich knötchenartige Bildungen, die denen in der Milz zweifellos sehr ähnlich sind.

Schilddrüse und Hypophyse zeigen die Erscheinungen einfacher Atrophie. Erstere ist kolloidarm, ihre Drüsenacini sind klein, das Epithel ganz niedrig, das Bindegewebe dafür reichlich, derb homogenisiert. Letztere zeigt geringe Vermehrung des bindegewebigen Stromas, beträchtlichen Blutgehalt und schmale Züge acidophiler und basophiler Zellen.

Das Femurmark ist teilweises Zellmark; in der Masse der gewöhnlichen Markelemente fallen reichliche eosinophile Zellen auf.

Die histologische Untersuchung der im vorliegenden Falle schon makroskopisch veränderten Organe (Haut, Lymphknoten, Milz) ergibt bezüglich der bestehenden Veränderungen eine überraschende Übereinstimmung. Die erwähnten Organe sind in ausgesprochen diffuser Weise infiltriert, erfüllt von einem Gewebe, dessen Granulationsgewebscharakter überall deutlich zutage tritt. Die besondere Eigenheit dieses Gewebes dokumentiert sich in der ausgesprochenen Polymorphie seiner Zellen, unter welchen besonders große Zellen mit massigen dunklen Kernen auffallen; das Zellmaterial ist regellos in den Lücken und Spalträumen eines retikulierten bindegewebigen Stromas eingelagert, bald dicht, bald ganz schütter, in welchem Falle dann die prägnantesten Bilder entstehen. In der Milz ist die diffuse Einlagerung dieses Granulationsgewebes in Form zahlloser, dicht aneinander gelagerter kleinster Knötchen erfolgt, während die Lymphknoten ganz gleichmäßig von dem polymorphen Zellmaterial überschwemmt erscheinen. In der Haut betreffen die Veränderungen ausschließlich nur die oberflächlichsten Lagen der Cutis: Strat. papillare und besonders Stratum subpapillare. Entsprechend dem makroskopischen Aussehen treten hier auch mikroskopisch die Erscheinungen einer chronischen Entzündung in den Vordergrund; daß dieselbe nicht banaler Natur, erkennt man bald ganz untrüglich, an anderen Stellen wieder nur eben angedeutet an dem Auftreten des eigenartigen Zellmaterials. Architektonik und Zellenbau des Gewebes sind derart, daß eine Verwechslung mit typischen oder atypischen lymphatischen Bildungen gar nicht in Frage kommen kann, vielmehr nur die Mycosis fungoides in Betracht kommt.

Nach all dem, was wir durch die pathologisch-anatomische Untersuchung der beiden mitgeteilten Fälle von Mycosis fungoides haben feststellen können, erscheinen dieselben in hervorragendem Maße geeignet, unsere Kenntnisse der pathologischen Anatomie dieser Erkrankung, wie sie uns Paltauf in jüngster Zeit gelehrt hat, zu festigen und im gewissen Sinne auch zu erweitern.

Die Auffassung der Mycosis fungoides als Allgemeinerkrankung mit gewöhnlich vorwiegender, ja vielfach scheinbar (soweit eben die Veränderungen der klinischen Erkenntnis zugänglich sind) ausschließlicher Lokalisation der für sie charakteristischen Krankheitsmanifestationen in der Haut, bei der aber auch die verschiedensten Schleimhäute und besonders Lymphdrüsen entgegen der bis vor kurzem noch geltenden Ansicht häufig in spezifischer Weise erkranken, ja in seltenen Fällen alle möglichen inneren Organe in der nämlichen Weise wie die Haut affiziert sein können, kann keinem Zweifel mehr begegnen. Ihre Zuteilung zur Gruppe der Granulome ergibt sich mit Notwendigkeit aus der histologischen Beschaffenheit des den Krankheitsmanifestationen zugrunde liegenden anatomischen Substrates. Als solchem begegnen wir überall, ob es sich nun um schon makroskopisch auffallende Tumoren, Knoten und Knötchen oder um evtl. nur miskroskopisch feststellbare Veränderungen handelt, einem Gewebe, dessen Granulationsgewebscharakter höchst eigenartiger Natur in die Augen springt. Paltaufs Hinweis auf die Spezifität der mykosiden Gewebsbildungen gerade bei ihren Lokalisationen in inneren Organen findet volle Bestätigung (Milz des 2. Falles, innere Lymphdrüsen!). Die wirklich universelle Ausbreitungsmöglichkeit der Mycosis fungoides bzw. ihrer Manifestationen wird vor allem dadurch illustriert, daß auch scheinbar unveränderte Organe (Lymphdrüsen, Schleimhäute, innere Organe) mikroskopisch die nämlichen spezifischen Veränderungen aufweisen können, wie sie sonst den pathognomonischen mykosiden Tumoren eigen sind.

Die Eigenheit des mykosiden Granulationsgewebes besteht in der Polymorphie seiner Zellen, unter denen die bekannten großen Uninucleären mit ihren großen, rundlich-eckigen dunklen Kernen besonders auffallen und in der Einlagerung des Zellmaterials in den Lücken und Spalten eines vielfach höchst prägnanten bindegewebigen Reticulums, das der Auffaserung und Verdichtung des präexistenten Bindegewebes seine Entstehung verdankt. Namentlich dann, wenn mykoside Zellen nur ganz schütter, förmlich einzeln in den weiten Spalten des grobfaserigen Reticulums zu liegen kommen — es scheint dies übrigens nicht bloß der Ausdruck einer Rückbildung des Prozesses, vielmehr dort, wo es sich um die Bildung miliarer mykosider Tuberkeln handelt



(Milz unseres 2. Falles!) dem Prozeß überhaupt eigen —, entstehen Bilder, die mit keiner anderen Gewebsbildung verwechselt werden können. Am nächsten kommt noch die Lymphogranulomatose, doch sind deren Sternbergsche Zellen ohne weiteres von den großen Uninucleären des mykosiden Gewebes zu unterscheiden.

Der Prädilektionsort für die Entwicklung mykosiden Gewebes ist das Bindegewebe der Haut- und der Schleimhäute (hier zunächst in der Umgebung der präexistenten Gebilde (Gefäße und Drüsen) und das interstitielle Bindegewebe der Organe. Dabei ist die Tendenz zur mykosiden Affektion der Gefäße eine ausgesprochene; dieselben zeigen sich nicht nur inmitten zellreicher mykosider Tumoren oft bis zur Unkenntlichkeit infiltriert und erfüllt von mykosidem Zellmaterial, sondern man sieht auch, wie von größeren Infiltraten her, mykoside Zellzüge in die Umgebung gegen die größeren Gefäße vordringen, um sich dann in deren Adventitia und Intima auf weite Strecken hin auszubreiten. In den Lungen speziell zeigt sich ein gleiches Verhalten auch den Bronchien gegenüber; ich verweise diesbezüglich auf den Befund kleinster mykosider Gewebsknötchen inmitten unveränderten lufthaltigen Gewebes, der Lunge unseres 1. Falles, in deren Zentrum man das eingeengte, vom abgestoßenen Epithel erfüllte Lumen eines Bronchus wahrnimmt, in dessen Wandung sich mykosides Zellmaterial bis zur Unkenntlichkeit der ursprünglichen Verhältnisse Platz gemacht hat. Dabei ist auch die Adventitia des begleitenden Gefäßes, allerdings in viel geringerem Maße, infiltriert.

In jüngster Zeit hat Kusnitzky auf klinisch röntgenologisch nachweisbare Lungenveränderungen bei Mycosis fungoides hingewiesen, denen er, sollten sie sich als konstant erweisen, natürlich größte diagnostische Wichtigkeit beimißt. Es handelt sich um Verdunkelungen über den Lungenfeldern in Form sich verzweigender Stränge und Herden, denen nicht die bekannten mykosiden Knoten, sondern eine disseminierte, gleichmäßige Alteration des Lungengewebes zugrunde liegen müsse. Kusnitzky meint, daß es sich vielleicht um chronisch entzündliche Veränderungen des Lungeninterstitiums im Sinne einer chronischen Lymphangitis-adenitis handle mit Entwicklung von Granulationsgewebe im Bindegewebe um Bronchien, Gefäße und innerhalb der Bronchien-Gefäßwandungen. Kusnitzkys Befunde entbehren bislang der anatomischen Bestätigung; von einem konstanten oder gar primären Vorkommen dieser Lungenveränderungen bei Mycosis fungoides ist auch sicherlich keine Rede, immerhin aber könnten die disseminierte mykoside Alteration des interstitiellen Bindegewebes und der Bronchien-Gefäßwandungen in den Lungen unseres ersten Falles das anatomische Substrat der Röntgenbefunde abgeben. Auch Paltauf hat bei seinem letzten publizierten Fall von Mycosis fungoides solche diffuse interstitielle Lungenveränderungen beschrieben und darauf hingewiesen, daß das Bild dieser Veränderungen in hohem Maße an das einer chronischen interstitiellen Pneumonie erinnert mit natürlich spezifischer (mykosider) Granulationsgewebswucherung.

Unsere beiden Fälle von Mycosis fungoides lehren auch, wie kompliziert in der Tat die Verhältnisse bei dieser Erkrankung liegen, nicht nur für die pathologisch-anatomische Betrachtung, sondern vor allem für



ihre klinische Beurteilung. Und wenn trotz alledem in letzter Zeit klinischerseits man sich bemüht, all diesen Schwierigkeiten aus dem Weg zu gehen, dadurch, daß man einer quasi vereinfachten Auffassung der Mycosis fungoides das Wort redet — nur den klassischen Typ Alibert-Bazin als Mycosis fungoides zu bezeichnen, alle übrigen beschriebenen Typen aber nach Möglichkeit anderswo unterzubringen —, so trägt dies Bemühen den durch die pathologisch-anatomische Forschung festgestellten Tatsachen nicht Rechnung. Unser Fall 1 beweist, daß der Typ Paltauf der Mycosis fungoides zu Recht besteht, daß es seltene Fälle dieser Erkrankung gibt, bei denen sich das klinische Bild der Mycosis fungoides verwebt mit dem der Pseudoleukämie, in dem neben den m. w. charakteristischen mykosiden Hautveränderungen generalisierte Lymphdrüsenschwellungen, Milztumor und Blutveränderungen bestehen, deren wahre Natur erst durch die genaue pathologisch-anatomische Untersuchung aufgedeckt wird. Fall 2 ist einer der seltenen, bislang fast ausschließlich von französischen Autoren beschriebenen und kaum jemals autoptisch beobachteten Fälle von diffuser Mycosis fungoides, wie sie als Varietät der Mycosis fungoides zuerst von Besnier-Hallopeau-Leredde beschrieben wurde. Der klinischen Erkenntnis bieten diese seltenen Fälle die größten, eigentlich unüberwindliche Schwierigkeiten dar, insofern in ihrem klinischen Bilde sich kaum ein Zug des klassischen Typus wiederfindet. Und trotzdem ist die generalisierte exfoliative Erythrodermie dieser Fälle, die wir nicht als prämykosid oder präfungoid bezeichnen können, da wir unter Umständen zeitlebens vergebens auf mykoside Tumoren warten werden, eine den mykosiden Tumoren gleichwertige, spezifische Hautmanifestation der Mycosis fungoides, wie diese zugänglich der pathologisch-histologischen Diagnose.

Literatur.

Saphier-Seyderhelm, Münch. med. Wochenschr. 1920. — Zurhelle, E., Dermatol. Zeitschr. **27**, H. 6. 1919. — Nobl, Wien. med. Wochenschr. 1918. — Polland, Dermatol. Zeitschr. 1917, H. 6. — Paltauf-Scherber, Virchows Archiv **222**. 1916. — Kusnitzky, dieses Archiv **123**. 1916. — Lindenheim, Dermatol. Zeitschr. 1916. — v. Hansemann, Virchows Archiv **220**. 1915. — Paltauf-Zumbusch, dieses Archiv **118**, H. 3. 1914. — Mariani, dieses Archiv **120**. 1914. — Polland, Dermatol. Zeitschr. 1914. — Bernhardt, dieses Archiv **120**. 1914. — Sachs, dieses Archiv **113**. 1913. — Wolters, dieses Archiv **113** 1912. — Unna, Virchows Archiv **202**. 1910. — Spiethoff, Dermatol. Zeitschr. 1910. — Polland, dieses Archiv **104**. 1910. — Paltauf-Mračeks Handbuch IV. 1909. — Rodler-Zipkin, Virchows Archiv **177**. 1909. — Spiethoff, dieses Archiv **91**. 1908. — Foster, dieses Archiv **93**. 1908. — Pasini, Monatsschr. f. prakt. Dermatol. 1907. — Holle, dieses Archiv 88. 1907. — C. Miller, dieses Archiv **87**. 1907. — Herxheimer-Hübner, dieses Archiv **84**. 1907. — Wechselmann, dieses Archiv **87**. 1907. — Török-Mračeks Handbuch I. 1906. —



Linser, dieses Archiv **80**. 1906. — Grosz, Zieglers Beitr. z. allg. Path. u. pathol. Anat. **39**. 1906. — Brandweiner, Dermatol. Zeitschr. 1906. — Ders., Monatshefte f. prakt. Dermatol. 1905. — Zumbusch, dieses Archiv **77—78**. 1905/06. — Kanitz, dieses Archiv **81**. 1906. — Pelagatti, Monatshefte f. prakt. Dermatol. 1904. — Nicolau, Annal. de Derm. & Syph. 1904. — Riecke, dieses Archiv **67**. 1903. — Besnier-Hallopeau, 2. Dermatologen-Kongreß. Wien. 1892. — Hallopeau-Leredde, Traité pratique de Dermatol. 1900. — Danlos, Ann. de dermatol et de syphiligr. 1900. — Tschlenoff, dieses Archiv 1903. — Unna, Histopathologie der Haut. 1894. — Leredde-Weil, Arch. de méd. expérim. 1898. — Paltauf, 2. Internationaler Dermatologen-Kongreß in Wien. 1892. — Peter, Dermatol. Zeitschr. 1894. — Wassermann, ibidem. — Jadassohn, dieses Arch. **23**. 1891. — Dönitz-Lessar, Virchows Archiv. 1889.

Schwebende Fragen zur Theorie und Praxis der Wassermannschen Reaktion.

Von

Priv.-Doz. Dr. **Fr. Graetz.**

(Aus dem Allgemeinen Krankenhaus Hamburg-Barmbek [Dir. Prof. Dr. med. Rumpel]. Bakteriologisch-serologische Abteilung [Leiter: Privatdoz. Dr. med. Fr. Graetz].)

Die gewaltige Zunahme der Geschlechtskrankheiten, welche der Weltkrieg und der moralische Tiefstand der Revolutionszeit mit sich gebracht hat, vor allem aber die erschreckende Ausbreitung der Lues in allen Bevölkerungsschichten stellt die Bekämpfung dieser Volksseuchen vor eine Aufgabe, die fast unüberwindlich, oder doch nur mit rückhaltslosem Einsatz des gesamten wissenschaftlichen Rüstzeuges der modernen Syphilisbekämpfung lösbar erscheint. Und zu diesem Rüstzeuge gehört nach dem derzeitigen Stand unserer Kenntnisse, ungeachtet des Widerstrebens mancher ärztlichen Kreise, unstreitig auch die Wassermannsche Reaktion, die bei sachgemäßer Ausführung und entsprechender kritischer Bewertung ihrer Ergebnisse berufen erscheint, der Syphilisbekämpfung wertvolle Dienste zu leisten.

Leider hängt dieser in ihrer praktischen Leistungsfähigkeit so bewährten Methode seit ihrer Entdeckung ein Mangel an, der auch durch die eingehenden Studien zahlreicher Forscher bis heute nicht beseitigt werden konnte, nämlich die Unkenntnis des tieferen Wesens der Reaktion. Wir müssen mit Bruck offen bekennen, daß wir bei aller Kenntnis von Einzelheiten über die verschiedenen Faktoren der Reaktion letzten Endes noch keinen Einblick in die Vorgänge besitzen, die zur Entstehung der eigentlichen Reaktion führen. Eines wissen wir allerdings mit Sicherheit, daß die WaR. keine Immunitätsreaktion im strengen Sinne des Wortes ist, wie etwa die auf gleichem Prinzip beruhenden Reaktionen gegen Rotz, Typhus und andere spezifische Erreger, wenn sie äußerlich auch den gleichen Immunitätsgesetzen zu gehorchen scheint, wie die erwähnten Immunitätsreaktionen gegen spezifische Erreger, welche letzten Endes ja die Grundlage für die technische Ausgestaltung der WaR. abgegeben haben.

Gerade diese technische Ausgestaltung wird aber, mangels der spezifischen Komponente, eine um so sorgfältigere sein müssen, wenn

anders eine entsprechende Feinheit und diagnostische Zuverlässigkeit der Reaktion gewährleistet werden soll. Eine ausreichende Feinheit und Zuverlässigkeit der Reaktion ist aber die selbstverständliche Voraussetzung für ihre erfolgreiche Verwertung bei der Syphilisbekämpfung, und diese unerläßliche Voraussetzung steht und fällt mit der Beantwortung der Frage, ob die technische Ausgestaltung der WaR. in ihrer gebräuchlichsten Form eine ausreichende Gewähr für einwandfreie und namentlich für einheitliche Ergebnisse bei der Untersuchung des gleichen Materials an verschiedenen Stellen bietet.

Daß die von Wassermann und seiner Schule angegebene Originalreaktion nicht als der Inbegriff des Erstrebenswerten gelten konnte, zeigen die zahlreichen Verbesserungsversuche, die bis in die neueste Zeit hinein von den verschiedensten Seiten angegeben wurden und die eingehende Besprechung, die diese Fragen zu allen Zeiten in der Literatur gefunden haben. Auch heute hat die technische Ausgestaltung der WaR. offenbar noch keineswegs das erstrebenswerte Ziel erreicht und der Ruf nach einer Vereinheitlichung der Technik, die bis jetzt ja leider noch immer ein frommer Wunsch geblieben ist, und selbst das Verlangen nach einer Verstaatlichung der Reaktion ist besonders in neuerer Zeit wieder mit größerer Heftigkeit erschallt, nachdem Freudenberg, Heller u. a. die Frage nach der Zuverlässigkeit der WaR. und speziell nach der Paradoxie der Untersuchungsergebnisse in verschiedenen Instituten erneut in die Diskussion geworfen haben. Aus dem Meinungsstreit zwischen den genannten Berliner Dermatologen und der Wassermannschen Schule, der ja bedauerlicherweise auch in die Tagespresse Eingang gefunden hat, klingt von der einen Seite das alte und doch immer wieder neue Lied von der angeblichen Unzuverlässigkeit der Original-WaR. und von der Unstimmigkeit der Ergebnisse bei Inanspruchnahme verschiedener Institute zur Untersuchung des gleichen Materials. Die Frage nach der Paradoxie der Reaktionen, die bereits vor dem Kriege eine eingehende Besprechung gefunden hat, scheint damit in anderer Form ihre Auferstehung gefeiert zu haben.

Die Originalmethode, die von A. von Wassermann und seiner Schule gegenüber den erwähnten Angriffen von Freudenberg und Heller zum Teil in recht scharfer Form verteidigt wurde, ist damit wieder ganz besonders in den Brennpunkt des Interesses gerückt worden. Bekanntlich hat die Original-WaR., die sich in der technischen Ausgestaltung mit einer unbeirrbaren Starrheit an die ursprünglichen Vorschriften hält, besonders während des Krieges an Bedeutung gewonnen, da ihre strenge Anwendung für alle im Heeresdienst arbeitenden Untersuchungsstationen von Amts wegen obligatorisch gemacht wurde, ein Vorgang, der bei dem sicher bestehenden Wunsche, eine



staatlich vorgeschriebene Einheitsanweisung für die Ausführung der WaR. herauszugeben, leicht auch für die Nachkriegszeit Nachahmung finden und dadurch zu unübersehbaren Nachteilen für Kranke und wissenschaftliche Forschung führen könnte.

Ich habe schon an anderer Stelle auf die Gefahren eines solchen starren Festhaltens an einer keineswegs allgemein anerkannten Norm hingewiesen und möchte auch an dieser Stelle zu den schwebenden Fragen nochmals Stellung nehmen, wobei ich mich in meinen Ausführungen auf die in zehnjähriger Tätigkeit an einem Material von vielen Zehntausenden von Fällen gewonnene praktische Erfahrung und auf zahlreiche experimentelle Studien mit spezifischer und unspezifischer Komplementbindung stützen möchte.

Wenn A. von Wassermann in seinen Ausführungen gegen die genannten Kritiker der Original-WaR. die Bedeutung des Untersuchers als eine der Hauptfehlerquellen für die Unstimmigkeiten in den Ergebnissen der Reaktion in den Vordergrund schiebt, so kann ich ihm in Übereinstimmung mit Zieler u. a. für einen Teil der Untersucher ohne Bedenken beistimmen, möchte aber dann doch dazu bemerken, daß damit der Knochen beim Hunde liegt, das heißt, daß diese Fehlerquelle auch durch die besten Einheitsvorschriften und gleichzeitige Ausgabe staatlich kontrollierbarer Reagenzien nicht behoben werden kann, sondern nur durch die möglichst restlose Beseitigung unzuverlässiger Untersucher. Vor vielen Jahren schon hat C. Fränkel die Forderung aufgestellt, daß die WaR. nur in Laboratorien ausgeführt werden soll, deren Leiter über die genügende fachmännische Ausbildung verfügen, bei denen die WaR. nicht das A und O ihrer serologischen Kenntnis darstellt. Ein dreimonatiger Kursus, in welchem unter Leitung eines Fachmannes mit abgestimmten Reagentien einige hundert Reaktionen ausgeführt werden, kann unmöglich als ausreichende Vorbildung für den Leiter eines Laboratoriums gelten, das die Ausführung der WaR. als „Spezialgebiet“ in ihren Prospekten ankündigt. Gewiß werden auch in solchen Laboratorien, dank einer geschulten Hilfskraft, zu einem hohen Prozentsatz von Fällen objektiv richtige Untersuchungsergebnisse geliefert werden, da die Reaktion mit einigermaßen exakt eingestellten Reagenzien, die ja käuflich zu erwerben sind, trotz der mangelnden Fachkenntnis des Laboratoriumsleiters, richtig arbeitet. Ob es ferner als zweckdienlich gelten kann, wenn in solchen Laboratorien die einzig fachmännisch ausgebildete Hilfskraft eine gute Laborantin ist, muß ich dahingestellt sein lassen. Auch muß ich bezweifeln, ob ein Apothekergehilfe, der einen serologischen Kurs an der Universität gehört hat und als vorzüglichste Qualifikation ein nicht bestandenes Gehilfenexamen mitbringt, die geeignete Persönlichkeit für den Leiter eines serologischen Laboratoriums abgibt, um ihm

den Entscheid über das Wohl und Wehe eines Kranken anheimzustellen. Es gibt der Sünden noch viel mehr auf diesem Gebiete, und wenn irgendwo eine Vorschrift nötig ist, so ist es die Vorschrift nach einer genügenden theoretischen und praktischen Fachausbildung der Laboratoriumsleiter. Daneben ist selbstverständlich ein gut geschultes Hilfspersonal im Laboratorium eine weitere unerläßliche Forderung, zumal ja bei größerem Material die technische Ausführung der Untersuchungen durch den Laboratoriumsleiter selbst zur Unmöglichkeit wird. Hierin werden im allgemeinen heute keine großen Schwierigkeiten mehr erwachsen, da das Angebot von guten Hilfskräften bei weitem den Bedarf überschreitet.

Daß indessen nicht nur, und vor allem keineswegs immer, der Untersucher als Quelle für ein fehlerhaftes Arbeiten der Reaktion in Frage kommt, haben die Ausführungen von Freudenberg, Heller u. a. mit Recht hervorgehoben, da es sich bei den beanstandeten Untersuchungen durchweg um anerkannte Untersucher gehandelt hat, und weil nach den Angaben von Kaup auch in Staatsinstituten, die doch unter den günstigsten äußeren Bedingungen arbeiten, Unstimmigkeiten der von Heller und Freudenberg gerügten Art nicht völlig beseitigt werden konnten.

Die Ursache der Unstimmigkeiten muß also an anderer Stelle gesucht werden, und zwar in den Grenzen der Technik und Methodik der WaR., wobei uns nur eine genaue technische Analyse der Reaktion, wie sie in den großen Arbeiten von Marg. Stern, Lange, Kaup u. a. stattgefunden hat, den richtigen Weg zur Beseitigung der Fehlerquellen zeigen kann.

Bekanntlich stellt das Ergebnis der WaR., wie jeder Komplementbindungsreaktion, die Resultante aus den hemmenden und den lösenden Faktoren dar, wobei es beim Überwiegen der ersteren zur sog. „positiven“, beim Überwiegen der letzteren zur sog. „negativen“ Reaktion kommt. Von einer exakten Abstimmung der beiden antagonistischen Faktoren wird die Richtigkeit der Ergebnisse abhängen, da ein fehlerhaftes Überwiegen des einen oder des andern Faktors ganz naturnotwendig zu einem fehlerhaften Ergebnis der Gesamtreaktion führen muß.

Beginnen wir zunächst mit dem hämolytischen System als dem Indicator der spezifischen Komplementbindungsreaktion, so befinden wir uns auch gleich inmitten des auch bis heute nicht endgültig ausgetragenen Meinungsstreites über die zweckdienlichste Einstellung des hämolytischen Systems. Einigkeit herrscht hier im allgemeinen zunächst nur bezüglich der für die Reaktion verwendeten Blutart, indem sich wohl in den meisten Laboratorien das am bequemsten zu beschaffende Hammelblut eingebürgert hat. Schon die Dichtigkeit der



sog. 5proz. Hammelblutverdünnung ist an verschiedenen Stellen eine verschiedene, wie denn z. B. von Wassermann und seine Schule von dem gewaschenen Sediment des Vollblutes, Kaup u. a., so z. B. auch wir selbst, vom sog. Vollblut ausgehen. Der Unterschied ist an sich belanglos, wenn nur stets an der gleichen Dichtigkeit festgehalten wird und die Reagenzien für die Hämolyse auf die entsprechende Dichtigkeit eingestellt werden. Eine gleichmäßige Dichtigkeit der Aufschwemmung wird sich nach unsern Erfahrungen durch Bestimmung des Hämoglobingehaltes an den verschiedenen Tagen mit ziemlicher Sicherheit erzielen lassen. Was die Gewinnung des Blutes selbst anbelangt, so empfiehlt es sich, wenn irgend möglich, für jeden Versuchstag frisches Blut zu verwenden oder doch zum mindesten zu lange konserviertes Blut nicht zu benutzen, da mit zunehmendem Alter des Blutes seine Fragilität zunimmt und leicht zu Irrtum bei der Einstellung des Amboceptors führen kann. Bringen es aber äußere Umstände, wie z. B. die Kriegszeit mit sich, daß eine regelmäßige Beschaffung frischen Blutes unmöglich ist, so kann das Blut in gewaschenem aber konzentriertem Zustand ohne Schaden aufbewahrt werden, wobei ein schwacher Zusatz von Formalin entschieden günstige Wirkung zeigt. Vor der Aufbewahrung in dünner Aufschwemmung muß dabei gewarnt werden.

Je nachdem nun mit Volumenmengen von 5 ccm oder 2,5 ccm im Komplementbindungsversuch gearbeitet wird, erfolgt die Einstellung der sog. hämolytischen Faktoren, d. h. Amboceptor und Komplement, gegen die ursprünglich rein empirisch angenommene Einheit von 1 ccm bzw. 0,5 ccm der 5proz. Blutaufschwemmung. Die Originalvorschrift verlangt dabei, daß mit einer ebenfalls empirisch angenommenen Komplementmenge, die für die heute meist gebräuchliche Volumenmenge von 2,5 ccm, 0,5 ccm der 10proz. Verdünnung des Meerschweinchenkomplementes beträgt, regelmäßig an jedem Versuchstage der Amboceptor austitriert, oder anders ausgedrückt, die hämolytische Einheit des Amboceptors festgestellt und dann zum Hauptversuch etwa die vierfache Einheit die Amboceptors bei gleichbleibender Komplementmenge verwendet wird. An sich muß es natürlich erhebliche Unterschiede geben, je nachdem für die Einstellung des Amboceptors eine Blutkörperchenaufschwemmung von größerer (Sediment) oder geringerer Dichtigkeit (Vollblut) Verwendung findet. Der Unterschied wird aber im wesentlichen auf ökonomischem Gebiete liegen, da für das dichtere Blut die Amboceptoreinheit naturgemäß größer ausfallen wird als für das dünnere; damit wird wohl der Verbrauch des an sich wertvollen Reagens erheblich steigen, daß aber ein Unterschied im Ausfall der Reaktion eintreten wird, je nachdem ein Untersucher mit der „konventionellen Größe“ der 5proz. Hammelblutaufschwemmung



arbeitet oder mit einer 5proz. Aufschwemmung des gewaschenen Vollblutes, muß ich Lange ganz entschieden bestreiten. Erfahrungsgemäß steigt ja bei erhöhter Blutmenge der Amboceptorbedarf, aber in gewissen Grenzen nicht auch der Komplementbedarf und gerade die Frage des Komplementbedarfs ist ja die Kardinalfrage der Reaktion.

Im allgemeinen besteht wohl bei einer großen Zahl von Serologen, die nach den Vorschriften der Original-WaR. durchaus verständliche Ansicht, daß der wesentliche Faktor für den hämolytischen Versuch der Amboceptor sei, durch dessen Einstellung die andern Komponenten gewissermaßen automatisch geregelt würden. Dabei stößt man aber, wie Leschly mit Recht hervorhebt, unter Hinweis auf ältere Versuche von Sachs und Morgenroth in der Literatur auf die Ansicht, daß die beiden Faktoren Komplement und Amboceptor sich insofern vikariierend ergänzen, als bei dem einen Faktor ein Mangel an Stärke durch die Vermehrung der Menge des andern Faktors ersetzt werden könne. Dabei wird speziell angegeben, daß die wechselnde Stärke des Meerschweinchenkomplements durch Benutzung verschiedener Amboceptormengen ausgeglichen werden könne.

Hier liegt entschieden in vielen Fällen ein Beobachtungsfehler vor, der sich nach dem auch nach meinen Erfahrungen durchaus berechtigten Urteil von Leschly auf die verschiedene Dauer der Beobachtungszeit bei den einzelnen Untersuchern bezieht. Man wird diesem Fehler umsomehr ausgesetzt sein, wenn man die hämolytischen Versuche im Brutschrank ablaufen läßt, wo die Reaktion wesentlich zögernder abläuft, als etwa im Wasserbad, wo ein viel schnellerer und auch präziserer Ablauf der Reaktion erfolgt. Ich will mich hier nicht in die theoretisch interessanten mathematischen Betrachtungen Kaups über die Wechselbeziehungen der einzelnen hämolytischen Komponenten verlieren, sondern lediglich den rein praktischen Gesichtspunkten Rechnung tragen, und da ergibt sich nach meinen Feststellungen an reichlich 100 selbstgewonnenen und einer kleinen Anzahl käuflich erworbener Amboceptorsera, daß die Wertigkeit eines Amboceptors, der unter bestimmten Versuchsbedingungen gewonnen ist, unter den gleichen Voraussetzungen eine so gut wie konstante Größe darstellt, die auch von geringen Schwankungen des Komplementgehaltes der M.S.-Sera nicht nennenswert beeinflußt wird. Der Endtiter eines solchen einwandfrei gewonnenen und gut konservierten Amboceptorserums bleibt über Monate durchaus konstant. Nur innerhalb der ersten Zeit nach der Abnahme vom Tier findet bei manchen Seris eine merkliche Abnahme des Reaktionskörpergehaltes statt, weshalb es ratsam erscheint, die Amboceptorsera nicht zu unmittelbar nach ihrer Gewinnung endgültig zu titrieren. Diese Konstanz gilt im übrigen nach neueren experimentellen Erfahrungen nur für die mit Hammelblut



gewonnenen und unter Zusatz von Diaphterin, Carbol oder Glycerin konservierten Kaninchenamboceptorsera, nicht aber für die mit Meerschweinchennierenemulsion gewonnenen Amboceptoren, bei denen ich wiederholt ein bis jetzt unerklärtes plötzliches Nachlassen ihrer hämolytischen Funktion feststellen konnte.

An sich würde es nun genügen diese einfache Amboceptordosis, sofern sie eine komplette Lösung der damit beschickten Blutkörperchen herbeizuführen vermag, auch im eigentlichen Komplementbindungsversuch zu verwenden, da der Lösungseffekt der gleiche bleibt wie bei einem Multiplum des Amboceptors und eine Veränderung nur insofern erfährt, als bei Zunahme der Amboceptormenge eine bedeutende Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit in Erscheinung tritt. Praktisch empfiehlt es sich allerdings nicht, für den Komplementbindungsversuch nur die Amboceptoreneinheit zu verwenden, da dann doch gelegentlich mit einem stark verzögerten Ablauf der Reaktion gerechnet werden müßte. Die für die Originalreaktion vorgeschriebene Amboceptormenge von 4—5 Einheiten genügt für die praktischen Bedürfnisse vollkommen, um etwaige Störungen im Reaktionsverlauf erfolgreich zu beseitigen, soweit dieselben überhaupt dem Einfluß der Amboceptorwirkung unterliegen. Daß in dieser Hinsicht die Grenzen allerdings sehr enge gezogen sind, werden wir später noch sehen. Einen größeren Überschuß an Amboceptoreinheiten halte ich lediglich für eine Materialverschwendung, da auch bezüglich der Reaktionsgeschwindigkeit bei 4—5 Amboceptoreinheiten das Maximum bei weitaus den meisten Amboceptoren erreicht erscheint und größere Amboceptormengen sogar störend auf den Ablauf der Hämolyse wirken können. An sich wird ein allzu großer Überschuß an Amboceptor nach den Feststellungen von Sormani auch dadurch bedeutungslos, daß die Blutkörperchen nur begrenzte Mengen an Amboceptor aufnehmen können, wenn diese Mengen auch für die einzelnen Blutproben trotz gleicher Dichtigkeit schwanken können. Ich halte also eine Sensibilisierung der Blutkörperchen mit 12—15 Amboceptoreinheiten zum mindesten für überflüssig, zumal, wenn erfahrungsgemäß (Sormani) in der Regel nur ein Bruchteil dieses Überschusses in Wirksamkeit tritt. Der Wunsch, die vielfach als störend empfundenen und beschriebenen Normalamboceptoren des Patientenserums auszuschalten, kann zweifellos auch mit 4—5 Amboceptoreinheiten als erfüllt gelten, zumal, wenn einem immer stürmischer sich geltend machenden Verlangen stattgegeben wird, nämlich der in neuerer Zeit besonders wieder von Kaup erhobenen Forderung nach Auswertung des Komplementes.

Das Komplement, dessen Charakterbild in der Geschichte der WaR. ganz erheblich mehr schwankt als der tatsächliche Gehalt der Meerschweinchensera an diesem biologischen Prinzip, stellt eigentlich



den Brennpunkt der ganzen Komplementbindungsreaktion dar und verlangt als Zünglein an der Wage zwischen den beiden antagonistischen Prinzipien, den hemmenden und lösenden Faktoren, entschieden eine höhere Beachtung, als man ihm durchschnittlich angedeihen läßt. Schon bezüglich der Gewinnung und Behandlung des Komplementes können die Forderungen an sich nicht rigoros genug gestaltet werden, da nur einwandfrei gewonnene und behandelte Komplemente eine ausreichende Gewähr für ein richtiges Funktionieren der Komplementbindungsreaktion geben. Für die Gewinnung des komplementhaltigen M.S.-Serums war es seit Einführung der WaR. in die Syphilisdiagnostik eigentlich so gut wie überall gebräuchlich, die serumspendenden Tiere zu entbluten, nur die Neissersche Klinik hatte schon sehr frühzeitig begonnen zur Materialersparnis die Meerschweinchen leben zu lassen und die Tiere zu wiederholter Blutentnahme innerhalb bestimmter Fristen zu benutzen. Die dort geübte Blutentnahme durch Herzpunktion ist heute durch die Kriegsverhältnisse in gleicher oder veränderter Form Gemeingut vieler Laboratorien geworden. Durch die häufige Benutzung der Tiere, auch wenn dies in größeren Zwischenräumen erfolgt, sind theoretisch etwas andere Bedingungen geschaffen worden, für die übrigens auch Lange die Komplementtitration fordern zu müssen glaubt, während er für Normaltiere dieser Gepflogenheit ablehnend gegenübersteht. Im Prinzip hält Lange und mit ihm die Wassermannsche Schule an der einheitlichen Komplementdosis fest, welche in starrem Festhalten an den alten Vorschriften nach wie vor in der einmal empirisch gewonnenen Dosis von 0,05 ccm (= 0,5 ccm der 10proz. Verdünnung) für das Gesamtvolumen von 2,5 ccm bestehen bleibt. Lange geht dabei von der Voraussetzung aus, daß der Komplementgehalt des Meerschweinchenserums bei gleichmäßig hergestellter Blutkörperchenemulsion eine konstante Größe darstellt. Für Lange gilt das trotz der anderweitigen Feststellungen als durchaus bewiesen. Die Komplementtitration ist also nach Lange überflüssig, da sie angeblich nur die Differenz zum Ausdruck bringt, welche bei der Bereitung der Hammelblutemulsion zustande kommt. Roma locuta causa finita, mit dem Erfolg, daß weiterhin paradoxe Reaktionen die Zuverlässigkeit der WaR. in Mißkredit bringen.

Wie steht es nun tatsächlich mit der Berechtigung oder vielmehr mit der Notwendigkeit der Komplementtitration? Besteht überhaupt die von Lange gerühmte Konstanz der komplementären Energie des Meerschweinchenserums oder stimmen vielmehr jene Angaben, welche von beträchtlichen Schwankungen dieser Energie sprechen? Aus einer vor mir liegenden tabellarischen Zusammenstellung von ca. 100 Versuchstagen aus dem Jahre 1917 und 1918 ergibt sich für die hier geprüften Mischkomplemente, gleichgültig ob dieselben von frischen



unbenutzten oder mehrmals zur Blutentnahme verwandten Tieren stammten, eine durchschnittliche Schwankung zwischen 0,02 und 0,03 ccm des unverdünnten Serums als sog. Komplementeinheit, und diese Komplementeinheit verändert sich nach unsern mit Leschly übereinstimmenden Feststellungen auch dann nicht, wenn anstatt der unbedingt erforderlichen Mindestmenge von $1^1/_2$ Amboceptoreinheiten eine Amboceptormenge bis zu etwa 20 Einheiten gewählt wird. Praktisch würde man an sich vielleicht, soweit die lytische Komponente in Frage kommt, sogar bis zu einem gewissen Grade von einer Konstanz sprechen können, aber für den Reaktionsausfall fällt ja die lytische Fähigkeit des Komplementes keineswegs allein ins Gewicht, sondern auch noch seine sog. Bindungsfähigkeit an 2 Hauptfaktoren der Reaktion, nämlich an den Extrakt und an die Patientensera in sog. unspezifischer Reaktion. Gerade diese unspezifische Komplementbindung, die einen nicht zu übersehenden Teil der gesamten Komplementbindung ausmacht, bedingt in ihren z. T. nicht unerheblichen Schwankungen die oftmals nicht gerade geringen Unterschiede in der für die eigentliche Komplementbindung freibleibenden komplementären Energie, wenn stets die gleiche Komplementmenge in den Hauptversuch eingestellt wird. Lange bestreitet ja allerdings für gut eingestellte Extrakte ein derartig wechselndes Verhältnis zwischen Extrakt und Komplement und glaubt weder für ältere noch besonders für frische Komplemente an eine unterschiedliche Deviabilität. Im übrigen begegnet man in diesem Zusammenhange auch bei Lange wieder der Meinung, daß sich Amboceptor und Komplement in gewissen engen Grenzen gegenseitig ersetzen können, und daß der herabgesetzte Komplementgehalt durch einen Überschuß an Amboceptor ausgeglichen werden könnte. Das ist ein Kardinalirrtum, denn wenn die Komplementenergie durch äußere Faktoren einmal eine unterlösende Zone erreicht hat, so ist auch durch 100 Amboceptoreinheiten eine komplette Lösung nicht mehr herbeizuführen. Ich wäre während der Kriegszeit, als ich im Heeresdienst mit den Antigenen des Kaiser Wilhelm-Institutes zu Dahlem arbeiten mußte, weit häufiger als mir lieb war, in der Lage gewesen, Lange von der verschiedenen Bindungsfähigkeit gleicher Extrakte mit verschiedenen in ihrer lytischen Kraft durchaus übereinstimmenden Komplementen zu überzeugen, und ich bin auf Grund dieser Erscheinungen wiederholt gezwungen gewesen, für den betreffenden Versuchstag den einen oder andern an sich durchaus guten Extrakt auszuschalten und eine andere Operationsnummer in den Versuch einzustellen. Durch Erhöhung der Komplementdosis oder durch Verkleinern der angegebenen Extraktdosis wären die fraglichen Störungen stets zu beseitigen gewesen, niemals aber durch eine Erhöhung der Amboceptormenge. Es ist ja doch auch eine bekannte Tatsache,



daß es ohne Schwierigkeiten gelingt, durch Erhöhung der Komplementmenge einen positiven Reaktionsausschlag in einen negativen überzuführen, daß dies aber niemals durch eine Erhöhung der Amboceptordosis bei sonst gleichbleibenden Versuchsbedingungen gelingt. Bereits durch die oben erwähnten Versuche von Sachs und Morgenroth war die auch durch Leschly wieder in größerem Umfange bestätigte Tatsache festgestellt worden, „daß der geringste Komplementbedarf bereits bei einem geringen Multiplum der Amboceptoreinheit, etwa $1^1/_2$ Einheiten, beinahe erreicht ist und mit weiterer Vermehrung der Amboceptoren sich nicht mehr wesentlich verändert". Schon bei 2 bis 3facher Amboceptoreinheit ist auch nach unsern Erfahrungen das Maximum der Komplementwirkung erreicht, und jeder weitere Amboceptorzusatz dient lediglich einer Beschleunigung der Reaktion, nicht aber einer Erhöhung der lytischen Fähigkeiten.

Will man sich also ein richtiges Bild von den lytischen Verhältnissen im Versuch verschaffen, so kann eine Auswertung des Amboceptors allein niemals als ausreichend gelten, da hierbei eine durch Extrakt oder Serumwirkung bedingte sog. unspezifische Komplementzerstörung nicht oder doch nur in einem etwas verzögerten Ablauf der hämolytischen Reaktion, die durch Erhöhung der Amboceptormengen scheinbar völlig ausgeglichen werden kann, ihren Ausdruck findet. Die tatsächliche Verkleinerung der komplementären Energie findet ihren Ausdruck nur dann, wenn eine quantitative Abstimmung des Versuches auf die komplementäre Energie an sich und auf ihre Beziehungen zu den noch fehlenden Faktoren des Versuches, d. h. zu Extrakt und Patientenserum, stattfindet. In einer quantitativen Bestimmung der komplementären Energie liegt dann zugleich die objektive Bewertung desjenigen Faktors, in dessen qualitativer und quantitativer Zerstörung der eigentliche Vorgang der sog. Komplementbindung, d. h. die charakteristische Reaktion zwischen Extrakt und Patientenserum, sich auswirkt.

Die Wertigkeit der Komplementsera der verschiedenen Meerschweinchen stellt keineswegs eine konstante Größe im Sinne Langes dar, wenn auch zugegeben werden muß, daß die Schwankungen zwar recht klein erscheinen mögen, aber immerhin ausreichen, um recht unliebsame Störungen herbeizuführen. Daß der Komplementgehalt im Serum gesunder Meerschweinchen stets eine konstante Größe darstellt, ist ein theoretischer Irrtum Langes, der durch seine eigene praktische Feststellung, „daß zur kompletten Lösung einer 5proz. Hammelblutkörperchenemulsion eine 2,5—3proz. Meerschweinchenserumverdünnung genügt", ja bereits ausreichend widerlegt wird, da ja doch das von Lange abgeleugnete Schwanken hier unzweideutig zum Ausdruck kommt. In Übereinstimmung mit Leschly, Kaup u. a. möchte ich



auf Grund zahlreicher Experimente feststellen, daß der Endtiter der verschiedenen Komplementsera, gleichgültig ob es sich um Einzelsera oder um Komplementmischungen handelt, bei frischen, gesunden Tieren zwischen 0,2 und 0,3 ccm der 10 proz. Serumverdünnung liegt und im Durchschnitt etwa 0,26 ccm der gleichen Verdünnung beträgt, unabhängig davon, ob die zur vollen Lösung bereits ausreichenden 1,5 Amboceptoreinheiten oder ein beliebiges selbst bis 20 und 30 faches Multiplum dieser Einheit Verwendung findet. Höhere Einheitswerte an Komplement finden sich nur äußerst selten und werden selbst bei wiederholt gebrauchten Tieren bei entsprechenden Schonzeiten zwischen den einzelnen Entnahmen nur selten beobachtet. Geringere Einheitswerte von 0,1—0,15 ccm der 10 proz. Serumverdünnung sind eine fast noch größere Ausnahme, wenn sie auch zweifellos beobachtet werden. Angeblich soll es sich ja im letzteren Falle um eine verstärkende Wirkung sog. Normalamboceptoren handeln, an deren Existenz ich allerdings trotz der Beeinflußbarkeit solcher Komplemente durch Hammelblutkörperchen nicht zu glauben vermag, da eben doch erfahrungsgemäß sonst selbst größter Amboceptorüberschuß eine Erhöhung der Komplementärwirkung über eine bestimmte Mindestgrenze hinaus nicht zu bewirken vermag. Die Annahme einer ausnahmsweise gesteigerten komplementären Energie solcher Sera hat zum mindesten eben so viel für sich.

Neben der lytischen Wirkung der Komplemente kommt aber, wie schon erwähnt, noch ein viel wesentlicherer Faktor in Betracht, das ist die von Lange bestrittene, in der Literatur zur Genüge bekannte unterschiedliche Bindungsfähigkeit verschiedener Komplemente. Ich habe weiter oben schon darauf hingewiesen, daß ich diese Erscheinung leider zeitweise recht häufig beobachtet habe und zwar bei objektiv gut lytischen Komplementen, die nicht etwa von wiederholt gebluteten Tieren stammten, sondern von frisch aus der Zucht in den Versuch eingestellten Tieren und zwar gerade mit den höchst autoritativ angefertigten Extrakten des Kaiser-Wilhelm-Institutes zu Dahlem. Ich habe dabei vielfach den Eindruck gewonnen, daß diese Erscheinung besonders zu gewissen Jahreszeiten auftrat, wenn die Futterverhältnisse einen Übergang zu anderer Fütterung nötig machten, was ja durchaus mit dem auch von anderer Seite behaupteten Einfluß von Fütterung und äußerer Haltung der Tiere auf den Komplementgehalt ihres Serums in Einklang stünde.

Wenn solche Feststellungen nun auch keineswegs in den Rahmen des Alltäglichen fallen, so rechtfertigen sie doch auch in ihrer Ausnahmestellung Maßnahmen zu ihrer Beseitigung. Und als solche Maßnahme kann nach dem übereinstimmenden Urteil der verschiedensten Untersucher, wie Kromayer und Trinchese, Sormani, Leschly,



Kaup u. a., denen ich mich aus vollster Überzeugung anschließen kann, nur eine quantitative Auswertung des Komplementes im hämolytischen Versuch und in seinem Verhalten gegenüber den Einzelkomponenten der Hauptreaktion, nämlich Extrakt und Patientenserum.

Jede der beiden letztgenannten Komponenten des Versuches ist nach allgemeinem, auch von Lange anerkanntem Urteil, bis zu einem gewissen Grade an und für sich antikomplementär, d. h. sie verbraucht für sich allein und ohne Zusatz der korrespondierenden Komponente eine bestimmte Menge an komplementärer Energie, die dem hämolytischen System als solchem verloren geht. Lange hält auch diese Verhältnisse, die er sogar zahlenmäßig berechnet angibt, für konstant, sofern es sich um den gleichen Extrakt handelt, erkennt aber immerhin an, daß eine Bestimmung dieser Antikomplementärwirkung nicht mit der konventionellen Größe des Komplements, d. h. mit 0,5 ccm der 10 proz. Serumverdünnung, erfolgen darf, sondern nur mit der Komplementeinheit, da sonst irrtümlicherweise ein Fehlen der Antikomplementärwirkung der Gebrauchsdosis angenommen werden könnte. Also letzten Endes erkennt auch Lange die Notwendigkeit der Komplementtitration an, die er an anderer Stelle als überflüssig verwirft. Selbst wenn die Komplementauswertung nur eine Vorsichtsmaßnahme überängstlicher Gemüter darstellte, die Verantwortung, die in der Abgabe einer positiven oder auch negativen Wa.R. liegt, müßte sie an sich rechtfertigen.

Lange würde es an sich mit Recht bemängeln, wenn die durch Komplementtitration bedingte Reduktion des Komplementgehaltes, wie sie von Sormani, Kromayer und Trinchese u. a. vorgeschlagen wird, einfach eine mechanische Beseitigung des sog. Komplementüberschusses darstellte, wobei die entstandene größere Feinheit der Reaktion angeblich überhaupt nicht existiert und die Differenz gegenüber der Original-Wa.R. in einer vermutlich falschen Extrakttitrierung ihren Grund haben soll. Gegenüber den Extrakten des K.W. I zu Dahlem wird Lange diesen Vorwurf ja wohl nicht erheben wollen, und doch treten auch unter Benutzung der staatlich gelieferten Antigene an verschiedenen Instituten die bemängelten Differenzen auf, wenn die Reaktion auf der irrtümlichen Annahme der Komplementkonstanz aufgebaut wird. Das haben die Mitteilungen von Kaup doch in unzweideutiger Weise dargetan, und auch meine eignen Erfahrungen sprechen durchaus in gleichem Sinne.

Hier setzt eben die ganze Crux der Reaktion ein, die nur durch exaktes quantitatives Arbeiten ausgeglichen werden kann, nämlich die auch von Lange anerkannte Subjektivität der Extrakteinstellung. Die Extrakteinstellung erfolgt bei der Wa.R., wo wir leider ohne spezi-



fische Antigene arbeiten müssen, im Gegensatz zu den bakteriellen Komplementbindungsreaktionen, rein empirisch im Konnex mit der Klinik und seine geringere oder größere Empfindlichkeit wird von äußeren oft unberechenbaren Faktoren abhängen. Zweifellos sind ja in der Extraktherstellung und in ihrer Einstellung wesentliche Fortschritte erreicht worden, und ihre Herstellung ist neuerdings weniger abhängig von dem Zustand der jeweiligen Aufschließung des der Extraktion dienenden Organs geworden. Die Versuche, chemisch genau zusammengesetzte Antigene an die Stelle der Organextrakte zu setzen, sind, trotz der erfreulichen Anfänge von Sachs und Rondoni, ja über das erste Versuchsstadium leider nicht hinaus gekommen, wenn sie auch letzten Endes zur Einführung der gut wirksamen Cholesterin-Normalherzextrakte Veranlassung gegeben haben. In der Hauptsache finden aber doch wohl die sog. alkoholischen Luesleberextrakte Verwendung und auch die Antigene des K.W. I zu Dahlem, die an die Untersuchungsstellen des Heeres ausgegeben wurden, fallen unter diese Kategorie. Ich selbst benutze für meine ausgiebigen Versuche stets Luesleberextrakte neben dem als äußerst brauchbar empfundenen Cholesterin-Rinderherzextrakt von Sachs. Vergleichende Paralleluntersuchungen mit den Antigenen des Kaiser-Wilhelm-Institutes zu Dahlem haben eine weitgehende Übereinstimmung in der Wirkung der beiderseitigen Antigene (Luesleberextrakt) ergeben, auf die ich an anderer Stelle schon hingewiesen habe. Beide Antigene erwiesen sich aber entschieden weniger wirksam, als die nach den Vorschriften von H. Sachs hergestellten Cholesterin-Rinderherzextrakte. Gegen die letzteren ist ja allerdings von verschiedenen Seiten, meines Erachtens zum Teil auf Grund recht wenig zulänglicher Studien, Sturm gelaufen worden und selbst kritische Abhandlungen wie die mehrfach schon genannte monographische Darstellung von Kaup nimmt gegenüber diesen Antigenen einen nur schwer verständlichen ablehnenden Standpunkt ein. Ich möchte auf Grund jahrelanger Erfahrungen die Cholesterinextrakte in der serologischen Syphilisdiagnostik ebensowenig mehr missen, wie ich andererseits auch auf die cholesterinfreien Luesleberextrakte nicht verzichten möchte, da beide Antigene sich in hervorragender Weise ergänzen. Ich möchte auf die Frage der Cholesterinextrakte, die ich bereits in einer früheren in der Zeitschr. f. Hygiene 89 erschienenen Arbeit besprochen habe, hier nicht näher eingehen, da sie den Gegenstand einer demnächst an anderer Stelle erscheinenden Abhandlung bieten soll. Einem mehrfach ausgesprochenen Irrtum möchte ich aber doch entgegentreten, soweit er sich nämlich auf die Behauptung bezieht, daß die auch von den Gegnern der Cholesterinextrakte festgestellte stärkere Reaktivität dieser Antigene auf ihre größere Tendenz zur unspezifischen Komplementbindung, oder anders



ausgedrückt, auf ihrer größeren Eigenhemmung beruht. Nach Kaup wirkt der Cholesterinzusatz zu den alkoholischen Extrakten im Sinne eines Ausgleiches oder einer Beseitigung der diesen Extrakten häufiger eigenen hämolytischen Wirkung, wobei allerdings gleichzeitig eine Erhöhung der Eigenhemmung entstehen soll. Dies gilt aber nach meinen Erfahrungen, die sich über ca. 7 Jahre und auf verschiedene Cholesterin-Rinderherzextrakte beziehen, soweit speziell die Erhöhung der Eigenhemmung in Frage kommt, keineswegs generell, wenn auch vielfach diese Tendenz unverkennbar besteht. Störend wird diese Eigenschaft indessen keineswegs ins Gewicht fallen können, da ja einesteils durch die Steigerung der Empfindlichkeit cholesterinierter Extrakte die Reaktionsstärke derselben so erhöht wird, daß es ohne Mühe gelingt, durch Herabsetzung der Gebrauchsdosis aus dieser hemmenden Zone herauszukommen, ohne die spezifische Empfindlichkeit der Extrakte merklich zu schädigen. Ich verfüge über Vergleichsversuche an ca. 30 000 Fällen und entsinne mich keines Falles, wo mit einem meiner Cholesterinextrakte eine nicht durch Lues erklärbare positive Reaktion eingetreten wäre. Bezüglich der sog. Gefahrzone gegenüber Erkrankungen wie Scharlach, Tuberkulose u. a., verhalten sich gut eingestellte Cholesterinextrakte keineswegs anders als die cholesterinfreien Luesleberextrakte.

Ich betone allerdings mit Nachdruck, gut eingestellte Extrakte! Und in dieser Beziehung gehen ja leider die Begriffe offenbar recht erheblich auseinander. Selbstverständlich fällt unter die Güte der Einstellung eines Extraktes, gleichgültig ob es sich um einen cholesterinfreien oder um einen cholesterinhaltigen Extrakt handelt, m. E. auch die quantitative Titration gegenüber dem Komplement, die wir bei unsern Extrakteinstellungen auch regelmäßig zu berücksichtigen pflegen. Wir verlangen für unsere Extrakte vor allem, daß sie außerhalb der sog. lytischen und nach Möglichkeit auch außerhalb der eigenhemmenden Zone liegen und haben die Erfüllung dieser Bedingung in der Regel dadurch erreicht, daß wir von möglichst konzentrierten Stammextrakten ausgingen und durch stärkere Verdünnungen mit 0,85 proz. Kochsalzlösung die erwähnten Störungen beseitigten. So ist es uns bei unsern meisten Extrakten bisher gelungen, gleichmäßig wirkende Antigene zu erhalten, und auch solche Extrakte, die an sich diesen Anforderungen nicht zu genügen schienen, haben wir durch Mischung mit andern Extrakten regelmäßig erfolgreich zu brauchbaren Reagentien umgewandelt.

Auf Einzelheiten der Extrakteinstellung vermag ich im Rahmen dieser Arbeit natürlich nicht einzugehen, möchte aber doch nicht unterlassen, einen Vorschlag von Kaup über die Einstellung der Extrakte mit Hilfe von Normalseris kritisch zu betrachten. Wohl jeder,



der mit Berücksichtigung quantitativer Komplementverhältnisse bei der Wa.R. gearbeitet hat, konnte die Erfahrung machen, daß die Reaktion mit normalen, nicht syphilitischen Seris häufig zeitlich bei weitem schneller vor sich geht als in den Extraktkontrollen, daß also normale Sera oftmals auch der Eigenhemmung der Extrakte stark entgegenwirken, und daß also somit bezüglich der Lösung im Hauptversuch wesentlich günstigere Bedingungen bestehen als sie nach den Vorversuchen erwartet werden müßten. Der Zusatz des eiweißhaltigen Serums wirkt demnach im Sinne einer Verschiebung der kolloidalen Bedingungen des Versuches, die bei der gebräuchlichen Versuchsanordnung außerhalb des Einflusses unserer Methodik liegen, und die Kaup und in ähnlicher Weise Schlossberger durch Zusatz inaktivierten Normalserums unserer Beurteilung im Vorversuch zugänglich machen wollen. Wir haben derartige Einstellungen des Komplementbindungssystems unter Zusetzung normaler inaktivierter Patientensera versucht, aber bald wieder davon Abstand genommen, da die einzelnen Sera absolut keine Übereinstimmung in dieser Wirkung erkennen lassen und auch die Prüfung mit Serumgemischen keinen Einblick in die bei einem beliebigen andern Serum obwaltenden Verhältnisse ermöglicht. Offenbar liegen hier bei den verschiedenen Seris ganz verschiedene, in ihrem Wesen nicht näher bekannte Bedingungen vor, die den Vorschlag von Kaup praktisch mehr oder weniger illusorisch machen. Ob für das schwankende Verhalten der Gehalt von Normalamboceptoren der verschiedenen Sera ins Gewicht fällt, wage ich nicht zu entscheiden, wenn auch zweifellos die Autotropie des Serums durch die Entfernung der Normalamboceptoren auf dem Wege spezifischer Absorption bei einer kleinen Zahl von Fällen erhöht wird.

Praktisch dürfte sich aus den einschlägigen Erfahrungen allerdings die Konsequenz ergeben, für die Bestimmung der im Hauptversuch benötigten komplementären Energie nicht ohne weiteres eine Summation der Eigenhemmung des Extraktes und des Patientenserums anzunehmen und demgemäß die Komplementmenge nicht zu hoch zu wählen, da sonst naturgemäß schwächere Reaktionen verloren gehen müssen.

Daß auch das Patientenserum einen mehr oder weniger hohen Grad von Eigenhemmung besitzt, ist eine heute ziemlich allgemein anerkannte Tatsache, die bei schwachen Graden dieser Eigenschaft aber nur bei Auswertung der im Versuch gebräuchlichen Serummenge gegenüber fallenden Komplementmengen, speziell gegenüber der Komplementeinheit, erkannt werden kann, wie das ja auch Lange mit Recht hervorhebt. Stärkere Grade von Eigenhemmung sind allerdings bei geeigneter Behandlung der Patientensera eine relative Seltenheit und werden im allgemeinen auch nur bei Seren mit positiver Reaktion

beschrieben, wobei dann vielfach Beziehungen zwischen der Eigenhemmung des Serums und einer Lues seines Spenders konstruiert werden. Ich habe trotz der langjährigen Beobachtung eines großen Materials Sera mit starker Autotropie nur ganz vereinzelt gesehen und viel weniger einen Zusammenhang mit Lues, als mit ungeeigneter Behandlung der betreffenden Sera beobachten können. Vor allem ist ein längeres Altern der Sera auf dem Blutkuchen häufig von einer Erhöhung der Eigenhemmung begleitet, und es empfiehlt sich, die Gewinnung des Serums wenn möglich nicht allzulange nach der Blutentnahme vorzunehmen, wie es sich ja überhaupt empfiehlt, das Serum möglichst frisch nach der Blutentnahme zur Untersuchung zu bringen. An sich wird natürlich das Aufbewahren eines Serums, sofern es unter einwandfreien Bedingungen geschieht und eine Zersetzung des Serums ausschließt, nicht zur Störung in der Reaktion führen, besonders dann nicht, wenn die mögliche Eigenhemmung durch quantitative Bestimmung gegenüber dem jeweils im Versuch verwandten Komplement berücksichtigt wird. Ich habe größere Serien von Seris beobachtet, die auch über Jahr und Tag aufbewahrt, keine merkliche Veränderung dieser Eigenschaften erkennen ließen. Es empfiehlt sich allerdings, Sera, die aus äußern Gründen etwas länger bis zur Untersuchung aufbewahrt werden müssen, möglichst nach der Gewinnung sofort zu inaktivieren, da in nicht inaktiviertem Serum offenbar leichter unerwünschte Umsetzungen eintreten können als in inaktivierten. Im allgemeinen pflegt ja das Serum für die Diagnose in der Wa.R. doch inaktiviert zu werden, wenn auch immer noch die Streitfrage besteht, ob das Serum in frischem oder in inaktiviertem Zustande untersucht werden soll. Im wesentlichen wird wohl an der alten Vorschrift festzuhalten sein, das Serum für die Wa.R. zu inaktivieren, und zwar möglichst in einem auf 56° eingestellten Wasserbade. Allerdings erfährt ja der Reaktionskörpergehalt der Sera durch den Inaktivierungsprozeß meist eine merkliche Herabminderung, ja unter besonderen Verhältnissen sogar eine völlige Zerstörung, und ich verfüge selbst über eine Reihe von Beobachtungen, wo das Serum von Syphilitikern, sowohl bei frischer Lues II, wie bei Monorezidiven und auch in der Latenz nur in frischem Zustande eine nachweisbare Reaktion ergab. Es besteht also offenbar zu bestimmten Zeiten der Lues eine Thermolabilität der Reaktionskörper im Sinne von Busila, die für einzelne Fälle die Untersuchung des nicht inaktivierten Serums geradezu zur Notwendigkeit machen kann. Auch in solchen Fällen kann die Methodik der Wa.R., wie ich schon früher in Übereinstimmung mit Hecht u. a. betont habe, durchaus auf absolute Spezifität abgestimmt werden, und das um so mehr, wenn man sich eine genaue Titration der Reagentien auf der Grundlage der Komplementwirkung zur Pflicht macht.



Was die Menge des zum Versuch verwendeten Patientenserums anlangt, so hat sich namentlich für das Arbeiten mit sog. halben Mengen (Volumen von 2,5 ccm) die Verwendung von 0,1 ccm Patientenserum fast obligatorisch eingebürgert. Auch mit kleineren Mengen ist natürlich vielfach noch ein einwandfreies Resultat zu erzielen, wenn ich auch in der quantitativen Abstimmung des Patientenserums keinen allzugroßen Vorteil sehen kann, da ich Kaup durchaus beistimmen muß, daß eine willkürliche Verschiebung der festen Beziehung zwischen Extrakt und Serum die Grundbedingungen des ganzen Versuches in störender Weise beeinflussen kann. Das gilt natürlich auch für die willkürliche Erhöhung der Menge des Patientenserums, die im übrigen, angesichts der durch die Erhöhung der Eiweißmengen bedingte Verschiebung der kolloidalen Grundbedingungen des Versuches, keineswegs immer eine Verschärfung der Reaktion bedeutet, wenn nicht gleichzeitig die sonstigen Versuchsbedingungen den veränderten Serummengen angepaßt werden.

Alles in allem wird man bei einer quantitativen Analyse der Methodik immer wieder zu dem Schluß gedrängt, den auch Zieler in seiner einschlägigen Abhandlung als den gegebenen betrachtet, nämlich mit quantitativ abgestimmten, speziell steigenden, Komplementmengen zu arbeiten, da eben nur durch eine solche Komplementabstimmung den Reaktionsverhältnissen der verschiedenen Sera Rechnung getragen werden kann. Es ist ja mit Hilfe verschiedener Methoden versucht worden, die Reaktionsstärke der einzelnen Sera zum Ausdruck zu bringen, sei es durch Feststellung der geringsten Serummenge, die bei einer bestimmten Gebrauchsdosis des Extraktes noch eine volle Hemmung erzielt (Lange) oder durch Abstufung der Extraktmenge (Frankfurter Methode), wobei es ja, wie auch Lange hervorhebt, letzten Endes darauf ankommt, wieviel Komplementärenergie ein Serum zu binden vermag, da auch nach seinen Ausführungen ein Serum um so mehr Komplement unwirksam zu machen vermag, je stärker es reagiert. Schließlich wird ja auch bei der Extrakt- oder Serumabstufung, wenn auch auf Umwegen, nur der Unterschied zum Ausdruck gebracht, der hinsichtlich der Komplementzerstörung zwischen den einzelnen Seris besteht. Bruchteile des Serums werden mit der Gebrauchsdosis des Extraktes zweifellos ebenso nur beschränkte Mengen des Komplementes außer Wirksamkeit setzen können, wie Bruchteile der gebräuchlichen Extraktdosis mit der üblichen Serummenge. Immer aber wird das Ausbleiben oder Eintreten einer positiven Reaktion von der Komplementzerstörung überhaupt, und die Stärke der Reaktion von der zerstörten Komplementmenge im besondern abhängen. Die Stärke der Reaktivität eines Serums wird also immer in der Zahl der unwirksam gemachten Komplementeinheiten zum Ausdruck kommen.

Die Komplementeinheit ist somit letzten Endes der Indikator und seine quantitative Einstellung in den Versuch die natürliche und logische Folgerung des ganzen Aufbaues der Methodik.

Wenn wir die zur Untersuchung kommenden Sera in ihrer Reaktivität betrachten, so sehen wir eine Reihe von Abstufungen vom absolut negativen sog. Normalserum bis zum stark positiv reagierenden Serum bei frischer Syphilis oder auch bei den bekannten stark reagierenden metaluischen Erkrankungen. Ich möchte diese Abstufungen aber keineswegs im Sinne von Lange aufgefaßt wissen, der an die Existenz absolut negativer Sera überhaupt nicht glaubt, sondern nur an kontinuierliche Übergänge von einem Extrem, d. h. vom negativen Serum, zum andern Extrem, nämlich zum stark positiven Serum, und es lediglich als Sache eines gewissen Taktes betrachtet wissen will, die Grenze für eine richtige nosologische Bewertung des Reaktionsausfalles zu ziehen. Wenn es wirklich so weit vom subjektiven Empfinden und Takt des einzelnen Untersuchers abhängig wäre, die Reaktion auf eine sichere diagnostische Basis zu stellen, so müßten die Zweifel, die immer und immer wieder von den verschiedenen Seiten an der Zuverlässigkeit erhoben werden, mehr als gerechtfertigt erscheinen und dann müßte auch schließlich der Vorwurf Freudenbergs zu recht bestehen, daß der praktische Ausfall der Wa.R. völlig vom Untersucher abhängig sei. Inwieweit der Untersucher als Fehlerquelle in Frage kommt, habe ich ja weiter oben schon berichtet, möchte aber doch nochmals mit Nachdruck betonen, daß diese Fehlerquelle eben nur dann in Frage kommt, wenn der Untersucher aus ungenügender Kenntnis der biologischen Reaktionen gegen deren Grundgesetz verstößt. Denn auch die im Grunde genommene biologisch unspezifische Wa.R. folgt doch ganz bestimmten Gesetzen, die m. E. konstant genug sind, um nicht dem subjektiven Empfinden oder Taktgefühl des einzelnen Untersuchers zu unterliegen, und es gibt Grenzen, außerhalb deren die Methode nicht richtig arbeitet und auch nicht richtig arbeiten kann. Und gerade die Fähigkeit, diese Grenzen des spezifischen Optimums der Reaktion mit Sicherheit zu treffen, ist es ja gerade, was den Fachserologen von jenen „Auchserologen" der oben angegebenen Kategorie unterscheidet. Innerhalb dieses spezifischen Optimums kann man m. E. aber doch von absolut positiven und absolut negativen Seris sprechen, mit einer Abstufung der Reaktionsfähigkeit der positiven, aber nicht der negativen Sera. Verschiedene Grade der Negativität unterscheiden zu wollen, halte ich für eine Wortfechterei, denn wo nichts ist, ist eben nichts, und ein mehr als nichts gibt es doch nicht. Und dieses Nichts an Reaktionsfähigkeit, das bei einem syphilisfreien Individuum, bei sicher eingestellter Wa.R., auch unter den zulässig ungünstigsten Bedingungen gefordert werden muß, beruht eben auf dem absoluten



Fehlen jener Stoffe, welche wir landläufig als die Luesreagine bezeichnen. Infolgedessen wird und darf ein solches Serum auch bei der niedrigsten denkbaren Komplementmenge eine Reaktion niemals geben, wenn anders die gewählte Methodik eine zuverlässige Funktion insofern gewährleistet, als nicht durch eine auf unbeachteter Eigenhemmung beruhende unspezifische Absorption von Komplement fälschlicher Weise eine echte Komplementbindung vorgetäuscht wird. Ich will dabei natürlich von jener bekannten Gruppe von Erkrankungen wie Malaria, Lepra u. a., sowie von den sog. kachektischen Erkrankungen absehen, da bei ihnen in der Tat zuweilen eine Veränderung des Serums stattfindet, welche auch bei einwandfreien Versuchsbedingungen ihren Ausdruck in einer sog. Komplementbindung findet. Immerhin handelt es sich aber bei derartigen Reaktionen um äußerst seltene Erscheinungen, die ich für einzelne der genannten Erkrankungen, wie Scharlach und Rekurrens, auf Grund meiner eigenen Beobachtungen in ihrer Richtigkeit überhaupt bezweifeln muß. Worum es sich letzten Endes bei diesen Komplementbindungsreaktionen, die m. E. nur in ihrer äußeren Erscheinungsform aber nicht in ihrem Wesen mit der Syphilisreaktion übereinstimmen, handelt, muß ich dahingestellt sein lassen. Jedenfalls sind die in Frage kommenden Serumstoffe wesentlich labiler als die Reagine der Syphilitikersera und werden deshalb bei Wiederholung der Untersuchungen häufiger zum Gegenstand divergierender Untersuchungsergebnisse.

Auch beim Syphilitikerserum treffen wir ja bekanntlich, selbst bei manifester Syphilis, auf erhebliche Schwankungen vom reaktionsunfähigen bis zum stark reagierenden Serum, und hierin liegt natürlich eine nicht geringe Quelle für widersprechende Versuchsergebnisse, zumal wenn wir die Reaktion, wie bei der Original-Wa.R., auf eine durchschnittlich höhere Reaktionsfähigkeit des Serums einstellen. Das hat zwar den unbestreitbaren Vorteil, daß es praktisch ausgeschlossen erscheint, daß syphilisfreie Individuen irrtümlicher Weise zum Syphilitiker gestempelt werden, schließt aber doch auch zugleich den Nachteil in sich, daß häufiger schwache, aber bedeutsame Reaktionen nicht mit der Methodik erfaßt werden können. Gerade aber auch die Erfassung derartig schwacher Reaktionen erscheint dringend nötig, wenn man sich bezüglich der nosologischen Auffassung der Wa.R. zu der heute wohl ziemlich allgemein anerkannten Lehre der Neisserschen Schule bekennt, daß die Wa.R. eines der konstanten Symptome der aktiven Syphilis darstellt, dessen Beseitigung mit allen Mitteln erstrebt werden muß. Und diese Beseitigung muß dann selbstverständlich auch bei schwacher Reaktion erfolgen, da erfahrungsgemäß auch schwache Serumreaktionen der Ausdruck einer vollen Durchseuchung und Infektiosität solcher Individuen (Tierversuch!) sein können. Eine



der besten Handhaben für die Erfassung solcher schwachen Reaktionen bietet aber die quantitative Einstellung der Wa.R. auf der Grundlage der Komplementtitration.

Dies erfordert allerdings, wie ich gern zugeben will, einen erheblichen Mehraufwand an Material, Zeit und Arbeitskraft, der unter den schwierigen Verhältnissen der Gegenwart zweifellos vielerorts nur schwer durchführbar sein wird, wenigstens soweit die genaue quantitative Bearbeitung jedes einzelnen Serums in Frage kommt. Die Verhältnisse werden hier doch meist ein gewisses Schematisieren verlangen und nur für den besonders wichtigen Fall die ins einzelne gehende quantitative Bearbeitung ermöglichen. Für den schematisierten großen Versuch wird es nach unsern Erfahrungen in der Regel genügen, wenn die Komplementmenge, welche beim Versuch verwendet wird, die durch Eigenhemmung der Sera und Extrakte verbrauchte komplementäre Energie um 1 bis höchstens $1^1/_2$ Komplementeinheiten überschreitet. Damit werden im wesentlichen auch die schwach reagierenden Sera erfaßt werden, ohne daß die Bedingungen für reaktionskörperfreie Sera dadurch in die Zone der unspezifischen Reaktionen verschoben werden.

Es wäre allerdings ein Irrtum anzunehmen, daß durch die quantitative Einstellung der Reaktion unbedingt einheitliche Bedingungen geschaffen wären. Das trifft nur dann zu, wenn bei prinzipiell einheitlichen Reagentien — Reagentien, die von einer einheitlichen Zentrale stammen, sind dazu erwünscht aber keineswegs Bedingung — noch ein weiterer bisher stiefmütterlich behandelter Faktor Beachtung findet, nämlich der Einfluß der Temperatur auf den Ablauf der Komplementbindung bei der Wa.R. Ich kann mich in dieser Beziehung kurz fassen, da ich diese Frage erst vor kurzem in einer ausführlichen in der Zeitschr. f. Hygiene 89 erschienenen Abhandlung eingehend besprochen habe, und möchte meine Erfahrungen dahin zusammenfassen, daß es für den Ausfall der Wa.R. an verschiedenen Stellen keineswegs gleichgültig ist, ob das eine Laboratorium im Brutschrank, das andere im Wasserbad seine Komplementbindungsreaktion vor sich gehen läßt, sondern daß auch bezüglich der Temperatur eine Einheitlichkeit erstrebt werden muß, wenn anders eine Einheitlichkeit der Versuchsergebnisse erzielt werden soll.

Wenn ich also die Grundbedingungen für einen einheitlichen und zuverlässigen Ausfall der Wa.R. kurz präzisieren soll, so muß ich sagen: Ein fachmännisch in genügender Weise ausgebildeter Serologe, einwandfreie und prinzipiell einheitliche Reagenzien geben bei quantitativer auf der Komplementwirkung basierter Methodik und entsprechender Berücksichtigung des Temperatureinflusses auf die Reaktivität des Syphilitikerserums eine ausreichende Gewähr für die Einheitlichkeit und Zuverlässigkeit der Ergebnisse.



Lupus vulgaris in Norwegen.

Statistische Untersuchungen über das Vorkommen und die geographische Ausbreitung des L. v.[1])

Von

Dr. med. **Fredrik Grön** (Kristiania).

Jadassohn schrieb im Jahre 1907, und zwar mit vollem Recht: „Eine eingehende Statistik der Hauttuberkulose ist noch zu schaffen." Es sind zwar im Laufe der Jahre gar nicht so wenige Versuche angestellt worden, durch die verschiedensten Verfahren eine Übersicht über die Häufigkeit des Lupus in verschiedenen Ländern zu gewinnen. Indessen sind alle angewandten Methoden mit zahlreichen Schwierigkeiten und Fehlerquellen behaftet, und bisher sind die statistischen Aufschlüsse über das Vorkommen dieser Krankheit in den zivilisierten Ländern sehr lückenhaft. Teils hat man versucht, wirkliche Statistiken für ganze Länder resp. Landesteile zu schaffen, teils hat man sich auf kleinere, eng begrenzte Hospitalstatistiken für kürzere oder längere Zeiträume beschränkt. Dabei hat man die Prozentzahlen von Lupus im Verhältnis zur totalen Anzahl der an der betreffenden Klinik mehrere Jahre hindurch behandelten dermatologischen Fälle ausgerechnet, indem man dadurch einen Hinweis auf die ungefähre Häufigkeit der Krankheit zu erhalten meinte. So hat eine ganze Reihe älterer Forscher durch solches Verfahren auch Beiträge zur Ätiologie des Lupus zu geben versucht, wie z. B. Raudnitz für Böhmen und Pontoppidan für Dänemark. Das war noch vor der Entdeckung des Tuberkelbazillus. Später hat Leloir in seiner großen Monographie über die Skrofulo-Tuberkulose auch eine statistische Berechnung über Lupus (312 Fälle auf 6243 Dermatosen) für Frankreich vorgenommen. Doch darf selbstverständlich dergleichen Statistiken besondere Bedeutung für die Beurteilung der tatsächlichen Häufigkeit des Lupus nicht beigemessen werden. Von den Landesstatistiken sind besonders diejenigen Finsens und Neissers bekannt geworden, obschon auch diese beiden,

[1]) Kurze Zusammenstellung der wichtigsten Ergebnisse einer größeren Arbeit, die vom Nationalverein zur Bekämpfung der Tuberkulose herausgegeben wurde. Die Arbeit ist in den Jahren 1916—18 ausgeführt und im Mai 1918 abgeschlossen. Gedruckt in Bergen 1919. 110 S. mit 15 Tafeln und 1 Karte. Die Literaturhinweise sind hier weggelassen.



welche auf einer Rundfrage unter Geistlichen oder Ärzten beruhen, nur ungefähre Ergebnisse lieferten. Die Finsenschen Untersuchungen wurden so vorgenommen, daß eine ganze Reihe von Pfarrern, in toto 70, in verschiedenen Gemeinden befragt wurde, wie viele Lupuskranke in ihrer Gemeinde lebten, unter der Voraussetzung, daß die Diagnose durch einen Arzt gestellt wäre. 65 Pfarrer gaben 54 Patienten an. Durch Berechnungen im „Statistischen Staatsbureau" wurde die Anzahl von Lupuskranken im Jahre 1900 für ganz Dänemark auf nicht weniger als ungefähr 1300 geschätzt. Das angewandte Verfahren muß als ganz unzulänglich angesehen werden, und die obige Zahl scheint auch auffallend hoch zu sein. Neisser hat seinerzeit, auch im Jahre 1900, durch Umfrage bei sämtlichen Ärzten Schlesiens, wobei er 66 % Antworten erhielt, 709 Lupusfälle für ganz Schlesien zusammengestellt, ein Resultat, das auch als unsicher angesehen werden muß. Schlesien hatte damals eine Bevölkerung von ungefähr $4^2/_3$ Millionen; in Breslau (mit 412 000 Einwohnern) gab es nach der Zählung Neissers 157 Lupöse. Für die Provinz Posen allein gab die Enquete 257 Fälle von Lupus. Die Zahlen Neissers sind etwas höher als die, welche bei der offiziellen Zählung im Jahre 1908 (siehe weiter unten!) gefunden wurden. Neisser selbst betont ausdrücklich, daß seine Statistik keinen zuverlässigen Ausdruck für die tatsächliche Häufigkeit des Leidens in Schlesien gibt. Dasselbe gilt noch vielmehr für die deutsche Reichsstatistik, die das Deutsche Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose durch seine besondere Lupuskommission unter Leitung des Prof. Dr. Kirchner im Jahre 1908 veranlaßte. Diese großangelegte und umfassende Arbeit wurde so vorgenommen, daß sämtliche Ärzte Deutschlands (insgesamt ca. 31 000) durch eine Umfrage vermittelst besonderer Zählkarten aufgefordert wurden, die an einem bestimmten Datum (1. November 1908) in Behandlung stehenden Lupuskranken zu melden. Die Beteiligung der Ärzte an der Umfrage gestaltete sich so, daß 56,5 % (oder 17819) der Ärzte überhaupt dieselbe beantwortete, und zwar 26,6 % von diesen mit positivem Ausfall, während 76,4 % Fehlanzeigen erstatteten. Es wurden auf diese Weise insgesamt 11 354 Lupuskranke ermittelt; das gibt für das Deutsche Reich eine Durchschnittsziffer von 18,1 Lupuskranken auf je 100 000 Einwohner oder von 1 solchen Kranken auf rund 5500 Einwohner. Was die geographische Ausbreitung anbetrifft, zeigte sich eine weitgehende Übereinstimmung mit der Ausbreitung der Lungentuberkulose. Diese ist in den mehr industriellen westlichen und süddeutschen Bezirken erheblich häufiger als in den mehr landwirtschaftlichen östlichen. Eine Ausnahme bildet Schleswig-Holstein, woselbst trotz der hier ziemlich seltenen Lungentuberkulose verhältnismäßig zahlreiche Lupusfälle festgestellt wurden. Umgekehrt wurden in anderen Bezirken wie



Pfalz, Oberpfalz und Niederbayern bei relativ starker Verbreitung der Lungentuberkulose vergleichsweise nur sehr wenige Lupuskranke gezählt. Was schließlich die Zahl der überhaupt vorhandenen Lupuskranken betrifft, so wird diese auf ungefähr das Dreifache der ermittelten Kranken berechnet, also auf rund 30 000. Aber diese Schätzung, die sich eben auf die Finsenschen Zahlen für Dänemark stützt, wird in der Arbeit selbst als sehr unsicher bezeichnet. Es wird gesagt: „So ist in der Tat eine zuverlässige Antwort auf die Frage nach der Zahl der im Deutschen Reich insgesamt vorhandenen Lupuskranken zurzeit nicht möglich".

Es liegen noch verschiedene andere Arbeiten über die Häufigkeit und Verbreitung des Lupus in europäischen Ländern vor, z. B. für Ungarn von Huber, für Spanien von Garcia del Mazo. Weiter hat Jadassohn ähnliche Untersuchungen von Amerika und England zusammengestellt. Die Häufigkeit der Krankheit scheint in diesen Staaten sehr gering zu sein, obwohl die Statistiken nur auf verschiedenen Zusammenstellungen aus Krankenhäusern fußen.

Im allgemeinen läßt sich wohl behaupten, daß die Berechtigung dergleichen statistischer Untersuchungen wesentlich auf folgender Betrachtung beruht: Wenn es jemals in der Tat gelingen würde, eine vollständige und absolut zuverlässige Statistik für L. v. zu bewerkstelligen und dieselbe ein ganzes Land oder einen mehr begrenzten Landesteil umfaßte, so daß man ein genaues Orts- und Namenregister für alle zu einem bestimmten Zeitpunkte lebenden Lupösen hätte, dann würde man sicher der Lösung mehrerer noch sub judice stehender Fragen in Betreff Ätiologie und Pathogenese des L. v. näher kommen. Denn auf diese Weise dürfte man hoffen zu erfahren, inwieweit die geographische Ausbreitung des L. v. in einem gesetzmäßigen Verhältnis zu der der Tuberkulose im allgemeinen steht, ebenso ob die natürlichen Verhältnisse, das Klima, die Lebensweise oder das Gewerbe, weiter das soziale Milieu und die Lebenshaltung eine ausschlaggebende Rolle für das Auftreten und die Verbreitung der Krankheit spielen usw. Auch auf die viel diskutierte Frage, ob der humane oder bovine Bacillentypus von der größeren Bedeutung sei, dürfte unter Voraussetzung einer vergleichenden Untersuchung von der Verbreitung des Lupus auf dem Lande und in den Städten mindestens etwas Licht geworfen werden. Dergleichen Arbeiten liegen zwar schon in größerer Zahl vor. Aber, so lange die angedeuteten Fragen von den verschiedenen Autoren so verschieden beantwortet werden, so lange dürften auch weitere Untersuchungen in derselben Richtung berechtigt sein, wenn auch die Ergebnisse derselben keine absolute Verallgemeinerung zulassen. Es ist dann ein solcher Versuch, wie ihn die vorliegende Arbeit bildet, leider nur unvollkommen und lückenhaft.



A priori dürfte Norwegen günstige Bedingungen für dergleichen statistische Arbeiten bieten. Das Land zählt nur ca. $2^1/_2$ Millionen Einwohner, die sehr zerstreut wohnen, indem das Land nur wenige größere Städte hat (die Hauptstadt Christiania mit ungefähr 250 000 und Bergen mit 85—90 000 Einwohnern). Auf dem Lande sind die Verhältnisse durchgehend einfach, und die Bevölkerung zeichnet sich durch eine verhältnismäßig gleichartige Lebensweise aus. Allerdings hat in einzelnen Bezirken während der letzten Jahrzehnte eine beginnende Großindustrie die früher so durchsichtigen Verhältnisse geändert. Bekanntlich hat man für Lepra sehr genaue Zählungen in Norwegen gemacht, was u. a. eine notwendige Bedingung der erfolgreichen Bekämpfung dieser Seuche gewesen ist. Die vorliegende Arbeit ist von dem Nationalverein zur Bekämpfung der Tuberkulose subventioniert, hat jedoch keinen offiziellen Charakter, da ich als privatpraktizierender Arzt selbst die verschiedenen Untersuchungen vorgenommen habe. Es zeigte sich bald, daß ich genötigt war, meine eigenen Wege zu gehen. Das statistische Material ist wesentlich folgendermaßen gesammelt und dessen Quellen sind die folgenden: 1. Das Journalmaterial für die $15^1/_2$ Jahre 1902 bis 30. VI. 1916 aus der dermatologischen Klinik des Reichshospitals. 2. Dasselbe für einen ebenso langen Zeitraum aus dem privaten Finseninstitut des Dr. Laastad zu Bergen. 3. Untersuchungen, die ich persönlich durch Reisen an der Westküste Norwegens während des Sommers 1916 gemacht habe. 4. Eine Enquete unter 700 Ärzten Norwegens, d. h. unter sämtlichen Ärzten, die wahrscheinlicher Weise imstande wären, Aufschlüsse über Lupus zu geben.

Die benutzten Fragekarten waren sehr ausführlich, da ich mir die Aufgabe gestellt hatte, so genau wie möglich Erläuterungen über die sozialen Verhältnisse der Lupuskranken, über die vorausgegangenen Krankheiten, die Primärlokalisation usw. zu erhalten. Auch war es meine Absicht die geographische Ausbreitung der Krankheit sorgfältig festzustellen, weshalb ich sowohl der Geburtsstätte der Lupösen wie dem Aufenthaltsort beim Ausbruch der Krankheit nachspürte. Alle meine Karten waren natürlich Personalkarten mit vollem Namen und anderen Personalien, so daß Verwechselungen ausgeschlossen waren. Dubletten wurden dadurch mehrmals konstatiert. Die Enquete unter den Ärzten wurde auf die letzten drei Jahre (später fünf) begrenzt; es war durch dieses Verfahren beabsichtigt, verhältnismäßig neuere Fälle aufzuspüren. Unter den 700 Ärzten antworteten überhaupt 576 (82 %), von welchen 417 Fehlanzeigen, während 159 positiv waren. Die meisten Ärzte gaben zur Antwort, daß es ihnen auffallend war, wie selten Lupus vorkäme. Mehrere Ärzte, die in ihren Bezirken 10—20 oder noch mehr Jahre praktiziert hatten, berichteten, daß sie niemals einen Lupuskranken gesehen hätten. Es darf auch unzweifelhaft nach



dem unten mitgeteilten Ergebnisse als festgestellt angesehen werden, daß der Lupus als eine im ganzen seltene Krankheit in Norwegen zu betrachten ist.

Ich gebe hier die wichtigsten Resultate meiner Untersuchungen wieder. Für alle weiteren Einzelheiten muß auf die Originalarbeit verwiesen werden. Die Statistik umfaßt insgesamt 379 Fälle von Lupus, wozu noch kommt eine Anzahl von 25, die vor dem Abschluß der Statistik gestorben waren.

Durch verschiedene Korrekturen und Berichtigungen, die hier nicht wiedergegeben zu werden brauchen, läßt sich die Totalsumme sämtlicher im Lande (am 30. VI. 1916) vorhandenen Lupuskranken auf ca. 500 schätzen, d. i. 1 Kranker auf rund 5000 Einwohner. Im folgenden wird aber nur mit dem statistisch festgestellten Material gerechnet. Von den 379 Kranken waren 103 männlichen und 276 weiblichen Geschlechts, also auf 1 männlichen Kranken kamen durchschnittlich etwa $2^1/_4$ weibliche. Das Verhältnis ist folglich wie in allen Lupusstatistiken, daß das weibliche Geschlecht ein erhebliches Übergewicht zeigt. Betreffend das Alter am Anfang der Krankheit wurde dasselbe für 327 Personen festgestellt. Tabellarisch dargestellt zeigen die verschiedenen Altersgruppen folgende Zahlen:

Tabelle I.

Alter	M.	W.
0—5	13	8
5—10	31	36
10—15	20	58
15—20	11	36
20—25	5	22
25—30	1	16
30—35	5	15
35—40	5	11
40—45	2	8
45—50	1	8
50—55	1	6
55—60	—	2
60—65	—	3
65—70	—	1
70—75	—	—
75—80	1	1
	96	231

Von den 96 Männern waren also 64 unter 15 Jahren, 44 unter 10 Jahren. Von den 231 Weibern waren 102 unter 15 Jahren, 44 unter 10, d. h. resp. 66 % und 44 %. Die Krankheit hat also häufiger bei Knaben als bei Mädchen im frühen Alter angefangen, was übrigens mit den Resultaten der deutschen Reichsstatistik vollständig übereinstimmt. Die Extreme der mitgeteilten Tabelle bilden die zwei Altersgruppen



0—5 und 75—80 Jahre. Nur für zwei Personen wird angegeben, daß die Krankheit im ersten Lebensjahre zum Ausbruch kam, ein Verhältnis, worauf Jadassohn auch seinerseits aufmerksam gemacht hat. Andererseits ist nur in 6 Fällen unter 327 das Leiden nach dem sechzigsten Jahre ausgebrochen. Unter diesen waren ein 86jähriges Weib, dessen Lupus angeblich mit 77 Jahren zum Vorschein kam, und ein 85jähriger Mann, der mit dem Alter von 83 Jahren seinen Lupus bekam. Er starb 88 Jahre alt.

Betreffs der Primärlokalität ist diese für 317 Patienten mitgeteilt:

Tabelle II.

	M.	W.
Nase	51	154
Wange	13	39
Filtrum oder Lippe	—	7
Der übrige Kopf	7	9
Hals	3	6
Oberextremität	9	10
Unterextremität	3	6
Truncus	0	0
	86	231

Diese Zahlen stimmen im allgemeinen mit denjenigen anderer Statistiken überein, so z. B. mit Leloir, der auf 312 Fällen bei 267 das Gesicht als Primärlokalität angibt; in meiner Statistik sind die betreffenden Zahlen resp. 317 und 264, also ungefähr genau dieselben. In drei Fällen beschränkte sich der Lupus ausschließlich auf eine viele Jahre bestehende Septumperforation, ohne daß die äußere Nase angegriffen wurde.

Die Frage nach vorausgegangenen Krankheiten wurde nur in 145 Fällen beantwortet; von diesen hatten angeblich 60 „Drüsen" gehabt. Insgesamt wurden „Skrofulo-tuberkulöse Antecedentia" für 53 % notiert. Ein postexanthematischer Lupus konnte nur bei 10 (?) Personen konstatiert werden, und zwar bei 5 nach Morbilli, bei 3 nach Erysipel und bei 2 nach Ekzem (?). Über Lungentuberkulose als primäre Krankheit wird weiter unten die Rede sein. Eine vorhergehende „chirurigsche Tuberkulose" wurde in keinem Falle angegeben.

Über „Tuberkulose in der Familie" und über „Verkehr mit tuberkulösen Menschen" wurden nur spärliche Aufschlüsse gegeben. Unter 148 Lupösen hatten angeblich 67 tuberkulös belastete Familie, 81 nicht. Von 103 hatten angeblich 41 früher Verkehr mit tuberkulösen Menschen gehabt, aber 62 nicht. Diesen Zahlen darf indessen keine größere Bedeutung beigemessen werden. Schließlich verdient erwähnt zu werden, daß nur in zwei Fällen eine wahrscheinliche Infektionsquelle durch tuberkulöses Vieh angenommen werden kann. Die Frage nach dem Auftreten der Rindertuberkulose im Lande



überhaupt wurde in der Enquete nicht berücksichtigt, weil es vorläufig nur um Feststellung der Zahl der Lupösen sich drehte. Deshalb ist auch eine Vergleichung zwischen Ausbreitung des Lupus und der Rindertuberkulose weggelassen.

Die geographische Ausbreitung des Lupus in Norwegen gestaltet sich nach meiner Statistik folgendermaßen:

Die absolute Häufigkeit des Lupus in den Bezirken[1]) („Fylke“ oder Amt):

Tabelle III.

Bezirk		Bezirk	
1. Bergen	46[1])	11. Bratsberg	16
2. Kristiania	44[1])	12. Akershus	16
3. Stavanger	35	13. Lister und Mandal	16
4. Romsdal	25	14. Nedenes	14
5. Smaalenene	24	15. Nordland	12
6. Jarlsberg und Larvik	23	16. N. Bergenhus	10
7. S. Trondhjem	20	17. Kristiansand	10
8. Hedemarken	20	18. Tromsö	8
9. S. Bergenhus	19	19. N. Trondhjem	3
10. Buskerud	18	20. Finmarken	0
			379

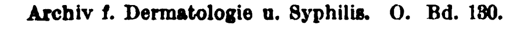
Die relative Häufigkeit, mit je einem Falle auf 100 000 Einwohner berechnet, zeigt die nächste Tabelle:

Tabelle IV.

Bezirk		Bezirk	
1. Bergen	60	11. Buskerud	15
2. Stavanger	26	12. Hedemarken	15
3. Jarlsberg und Larvik	22	13. S. Trondhjem	14
4. Lister und Mandal	20	14. S. Bergenhus	13
5. Nedenes	20	15. N. Bergenhus	11
6. Kristiania	18	16. Kristiansand	10
7. Romsdal	17	17. Tromsö	10
8. Smaalenene	16	18. Nordland	7
9. Akershus	16	19. N. Trondhjem	3,5
10. Bratsberg	15	20. Finmarken	0

Das auffälligste an dieser Tabelle sind die zwei Extreme, durch die Stadt Bergen einerseits und durch den Bezirk Finmarken andererseits repräsentiert. Denn letzterer ist überhaupt der am meisten durch Tuberkulose verseuchte Bezirk Norwegens, dessen Mortalitätsziffer bis an 4,2 ‰ hinaufreicht (siehe näheres unten!). Umgekehrt ist also die Häufigkeit des Lupus nach der vorliegenden Statistik = 0 zu setzen, obschon damit nicht gesagt werden darf, daß Lupus überhaupt nicht

[1]) Die zwei größten Städte Norwegens sind eigene Bezirke („Fylke“). — Für alle Einzelheiten betreffs der Ausbreitung der Krankheit in den verschiedenen ärztlichen Bezirken (insgesamt 287) muß auf die Originalarbeit und besonders auf die Karte hingewiesen werden.





vorkomme. Aber sehr selten ist die Krankheit in diesem Bezirke sicher. Das wird u. a. auch durch viele Anzeigen der dort praktizierenden Ärzte bestätigt.[1]) Wenn man nun weiter die letzte Tabelle durchsieht, geht daraus hervor, daß auch das ganze nördliche Norwegen durch kleine Lupusziffer sich auszeichnet. Und wenn man die Einteilung[2]) des Landes in die drei Hauptteile, das nördliche, das südwestliche und das östliche Norwegen, benutzt, erhält man folgende Tabelle:

	Einwohner	Lupusfälle
1. Nördliches Norwegen	520 000	43
2. Südwestliches Norwegen	755 000	165
3. Östliches Norwegen	1 100 000	171
	2 375 000	379

Die relative Häufigkeit des Lupus (auf 1 : 100 000 Einwohner berechnet) ist dann für die drei Hauptteile des Landes: 8,3 für 1., 22,0 für 2. und 15,5 für 3., d. h. ungefähr die dreifache Häufigkeit des Lupus im westlichen wie im nördlichen und die doppelte im östlichen wie im nördlichen. Die Relation zwischen den drei Hauptteilen ist m. a. W. ungefähr wie 1 (n.): 3 (w.) : 2 (ö.).

Wenn man weiter die Häufigkeit des Lupus in den Städten mit der auf dem Lande vergleicht, ergibt sich folgendes:

	Einwohner p. 1. XII. 1910	Lupusfälle
Das ganze Reich	ca. 2 375 000	379
Die Städte insgesamt	691 012	164
Die ländlichen Bezirke insgesamt	1 666 778	215

Das gibt ungefähr die doppelte Häufigkeit von Lupus in den Städten wie auf dem Lande, nämlich eine relative Häufigkeit von 23,7 : 100 000 in den Städten gegen 13 : 100 000 auf dem Lande.

Von den Städten Norwegens sind die meisten zu klein, als daß man bei den niedrigen Zahlen, um die es sich hier handelt, weitere Schlußfolgerungen aus einem Vergleich zwischen den einzelnen Städten ziehen könnte. Nur die zwei größten Städte Norwegens, Kristiania und Bergen, bieten besonderes Interesse dar, insofern Bergen etwa eine dreifach so große Lupuszahl wie Kristiania zeigt. Dieses Verhältnis führte zu einer eingehenden Untersuchung der Ursachen dieses Unterschiedes. Nun sind eben diese zwei Städte klimatisch ziemlich starke Antagonisten, indem Bergen ein mildes und feuchtes Meeresklima besitzt, während das Klima in Kristiania relativ trocken ist mit starker Kälte im Winter. Die Regenhöhe ist in Bergen 1900 mm pro Jahr, in Kristiania dagegen bloß ca. 600, also ein großer Unterschied.

[1]) Darüber muß in der Originalarbeit nachgelesen werden.

[2]) Diese Einteilung ist keine administrative, sondern bildet nur eine konventionelle und vielfach benutzte Einteilung nach den drei mit Rücksicht auf Klima, Naturverhältnisse und Gewerbe ziemlich gleichartigen Hauptteilen des Landes.



Die genannte Untersuchung, deren Einzelheiten hier nicht wiedergegeben werden können, führte auch zu einem Vergleich zwischen der Häufigkeit der akuten Katarrhe in beiden Städten, da bekanntlich Neisser besonders hervorgehoben hat, daß die Katarrhe der oberen Luftwege, i. sp. die chronischen Rhiniten, eine prädisponierende Rolle für einen späteren Lupus der Mucosa nasi spielen. Als Endresultat zeigte sich aber, daß den klimatischen Verhältnissen keine ausschlaggebende Bedeutung für die große Verschiedenheit zwischen den genannten Städten beigemessen werden könne. Worin die Ursache liegt, muß bis auf weiteres dahingestellt bleiben.

Was das Verhältnis zwischen der Verbreitung des Lupus und der der Tuberkulose im allgemeinen betrifft, so werde zuerst folgende Tabelle über die Sterblichkeit der Lungentuberkulose in den Bezirken („Fylken") Norwegens, in $^0/_{00}$ von den Einwohnern im Durchschnitt für die vier Jahre 1911—14 berechnet, mitgeteilt:

Tabelle V:

1. Kristiania	2	11. Stavanger	1,8
2. Akershus	1,6	12. S. Bergenhus	1,8
3. Smaalenene	1,6	13. Bergen	2,1
4. Buskerud	1,5	14. N. Bergenhus	2,0
5. Jarlsberg und Larvik	1,7	15. Romsdal	2,2
6. Hedemarken	1,8	16. S. Trondhjem	3,0
7. Kristiania	1,3	17. N. Trondhjem	2,2
8. Bratsberg	1,9	18. Nordland	2,5
9. Nedenes	2,1	19. Tromsö	2,4
10. Lister und Mandal	2,3	20. Finmarken	4,2 (!)

Wenn man nun die zwei Tabellen IV und V vergleicht, leuchtet ohne weiteres hervor, daß bei uns in Norwegen jedenfalls kein Parallelismus zwischen dem Auftreten des Lupus und der Tuberkulose in den einzelnen Bezirken des Landes besteht. Vielmehr scheint beinahe eine umgekehrte Proportionalität zwischen beiden zu bestehen. Dieses Ergebnis weicht von dem der meisten Untersucher in anderen Ländern, so z. B. in Deutschland, bedeutend ab, ohne daß hier auf eine mögliche Erklärung näher eingegangen werden soll. Es steht ja übrigens gar nicht fest, daß man hier überhaupt einem allgemein gültigen, gesetzmäßigen Verhältnis gegenüberstehe. Besonders auffallend in Norwegen ist Finmarken, ein großer, aber sehr sparsam bevölkerter Bezirk mit nur ungefähr 40 000 Einwohnern. Dieser Landesteil hat in den letzten Dezennien durch verbesserte Kommunikationen mit dem übrigen Lande einen viel lebhafteren Verkehr mit der Außenwelt gewonnen, wodurch auch ein stärkerer Import der Tuberkulose ermöglicht worden ist. Man hat daher ange-



nommen, daß „der jungfräuliche Boden" Finnmarkens — in Übereinstimmung mit Erfahrungen von anderswo, z. B. Grönland — besonders günstige Bedingungen für die Entwicklung der Tuberkulose dargeboten habe. Was dagegen den Lupus betrifft, scheint diese Krankheit eher einen durch längere Zeit „durchseuchten" Boden zu verlangen. Dies exquisit chronische Leiden fordert, wie es scheint, daß die Bevölkerung durch langjähriges Bestehen der Krankheit unter derselben für die mehr akute Infektion mit Tuberkelbazillen weniger empfänglich geworden, umgekehrt aber an eine weniger virulente, chronisch verlaufende Infektion angepaßt sei. Es hat sich nun durch spezielle Untersuchungen, so z. B. von Prof. Axel Holst, gezeigt, daß die Tuberkulose in Finmarken in der Tat sehr häufig außerordentlich akut verläuft, etwa wie eine Phthisis florida. Selbstverständlich kommen auch einzelne mehr chronisch verlaufende Fälle daselbst vor. Und die hygienischen Verhältnisse, die ja oft für das Auftreten des Lupus angeschuldigt werden, sind in Finmarken durchschnittlich sehr schlecht, jedenfalls unter den schlechtesten in Norwegen überhaupt. Dessenungeachtet ist also der Lupus daselbst so überaus selten. Es darf daher wohl angenommen werden, daß die Erklärung, etwa wie eben angedeutet wurde, sei oder jedenfalls in dieser Richtung liege.

Es ist eine vielverbreitete Behauptung unter den Autoren (Finger, Neisser, Jadassohn u. a. m.), daß der Lupus wesentlich eine Krankheit der Armen sei. Eine Untersuchung des norwegischen Lupusmaterials zeigt, daß die Sache hier bei uns etwas anders liegt. Denn eine genaue Statistik, betreffend Lebensstellung von 366 Lupösen, gibt als Resultat, daß nur $^2/_3$ derselben der ärmeren Bevölkerung gehört, während $^1/_3$ vielmehr als den bessersituierten Ständen angehörend betrachtet werden muß. Und $^1/_7$ (d. h. 14,9 %) von sämtlichen Lupuspatienten stammt von den relativ wohlhabenden Schichten der Bevölkerung. Der Lupus ist mithin jedenfalls in Norwegen keine Krankheit der Armen, kein morbus paupertatis.

Was die Frage nach Pathogenese und Infektionswege des Lupus betrifft, muß zuerst betont werden, daß das vorliegende Material nur ein statistisches ist, dagegen zu keinerlei experimentellen Untersuchungen Anlaß gegeben hat. Es ist also ohne weiteres ersichtlich, daß die genannte Frage nicht weiter bearbeitet worden ist, als die klinischen Aufschlüsse, die viele von den Krankengeschichten begleiteten, zugelassen haben. Es liegen natürlich zahlreiche Observationen vor, die teils für einen Inokulationslupus, teils für einen endogen entstandenen Lupus sich verwerten lassen. Aber dabei ist man leider nicht der Entscheidung der vieldiskutierten Frage nach der eventuellen größeren Häufigkeit der einen oder anderen Infektionsweise nähergekommen. Ich lasse daher dieses Kapitel ganz beiseite.



Über die praktisch nicht unwichtige Frage, ob Lupus an sich contagiös sei oder sein könne, läßt sich a priori behaupten, daß die Contagiosität jedenfalls gering sein müsse. Denn das überaus seltene Vorkommen der Tuberkelbazillen im Lupusgewebe wird von allen Forschern einstimmig bekräftet. Besonders hat Leloir diese Tatsache durch zahlreiche persönliche Untersuchungen festgestellt. Bekanntlich hat auch Vidal seinerzeit sich selbst mit Lupus geimpft, ohne daß diese Impfung von einer tuberkulösen Infektion gefolgt wurde. Berliner untersuchte 1891 mikroskopisch das Sekret von lupösen Ulcerationen auf Bazillen und fand in 45 Präparaten keinen einzigen Bazillus. Nach der Entdeckung der Muchschen Granula haben Boas und Ditlevsen 1910 nachgewiesen, daß das Muchsche Tuberkulosevirus in sämtlichen untersuchten Fällen zugegen war, während gewöhnliche Tuberkelbazillen nur in 4 unter 20 Lupusfällen nachzuweisen waren. Indessen läßt sich aus diesen Untersuchungen nicht mit Sicherheit schließen, daß Lupus überhaupt niemals infektiös sein könne. Nur die klinischen Erfahrungen lassen sich zur Entscheidung der Frage brauchen. Kaposi schreibt schon 1887: „Man hat auch niemals eine Erfahrung gemacht, welche auch nur den äußeren Anlaß zu der Annahme hätte geben können, daß gelegentlich eine Übertragung des Lupus von Individuum zu Individuum stattgefunden habe, also derselbe etwa contagiös sei, während z. B. für Lepra solche Angaben genügend vorliegen." Vidal und Lenglet drücken sich einigermaßen ähnlich aus. Forchhammer und Reyn berichten 1906 aus dem Finseninstitut in Kopenhagen, daß unter den zahlreichen Damen, welche die Behandlung daselbst ausführen, alljährlich 35—50 Personen, niemals ein Fall von Tuberkulose beobachtet worden sei, der durch Contagium von Lupösen entstanden sein könnte. In der norwegischen Literatur findet sich indessen eine Mitteilung von Dr. K. F. Andvord, welche dieser einstimmigen Auffassung widerspricht. Aber diese Mitteilung ist nicht sicher beweisend.

Über den familiären Lupus verdient folgendes angeführt zu werden: Unter den 379 Fällen von Lupus in meiner Statistik wurde bei 26 Patienten Lupus näherer oder entfernterer Verwandter nachgewiesen, also in ca. 7 %. Von diesen Fällen kam der Lupus bei sieben Patienten bei Eltern und einem Kinde vor, in 15 Fällen bei zwei Geschwistern, in 4 Fällen bei entfernteren Verwandten (Vetter und Kusine z. B.). In keinem einzigen Falle ließ sich die Möglichkeit einer Übertragung der Krankheit von einem Verwandten zum anderen annehmen.

Im Anschluß an den bekannten französischen Satz: „Les tuberculeux ne deviennent pas des lupiques" darf angeführt werden, daß unter den gesamten 404 Fällen in meiner Statistik (379 + 25 früher Gestorbene)



sechsmal der Lupus bei früher an Tuberkulose Leidenden anzutreffen war. Es handelte sich in allen diesen Fällen um eine primäre Lungentuberkulose. Es liegt also nur eine Bekräftigung der wohlbekannten Tatsache vor, daß der Lupus sehr selten bei Phthisikern auftritt.

Schließlich darf erwähnt werden, daß Lupuscarzinom nur bei 2 Patienten unter 404 Fällen vorkam. Dies gibt also beinahe genau $^1/_2$ %. Sequeira hat dagegen $1^1/_2$ % bei seinen 964 Patienten.

Es läßt sich nicht in Abrede stellen, daß die vorliegende Arbeit keine endgültigen Resultate über die unentschiedenen Fragen in der jetzigen Lupusforschung gegeben hat. Keiner räumt das williger als der Verfasser ein. Indessen ist es gelungen, einige von diesen Fragen etwas näher zu betrachten, so besonders die Lehre von dem Lupus als einer Krankheit der Armen, weiter das Postulat, daß die Ausbreitung des Lupus parallel mit der der allgemeinen Tuberkulose gehe u. a. m. Umgekehrt ist die Frage von der etwaigen bovinen Infektionsquelle nicht weiter gefördert worden. Die Auffassung des dänischen Forschers Engelbreth ist diesbezüglich vielleicht ziemlich alleinstehend, verdient aber sicher weitere Untersuchungen. Dies ist auch z. T. durch Aage Fönss geschehen, ohne daß es bisher gelungen ist, die Frage endgültig zu entscheiden.

Einige Beobachtungen zur Entwicklung der Epidermis.

Von

Gösta Häggqvist (Lund).

Mit 2 Textabbildungen.

Die folgenden Untersuchungen sind an Schnittserien angestellt, welche der Sammlung embryologischer Präparate des hiesigen anatomischen Institutes entnommen wurden, und die mir dessen Direktor, Herr Professor I. Broman, liebenswürdig zur Verfügung stellte. Diese Serien stammen von Säugetierembryonen auf verschiedenen Entwicklungsstufen. Die Embryonen wurden zumeist in Tellyesniczkýs Gemisch fixiert, in Serien zerlegt und mit Hämatoxylin und Eosin gefärbt.

Beobachtungen.

Wir wollen zunächst die Verhältnisse bei Vespertilioembryonen betrachten. Diese Embryonen habe ich am genauesten untersucht, später meine Aufmerksamkeit auch verschiedenen anderen Säugetier- und Menschenembryonen zugewendet, in der Hauptsache aber stets dieselben Verhältnisse wiedergefunden. Ich gebe im folgenden eine Übersicht über die verschiedenen Entwicklungsstadien.

Vespertilio 2,2 mm: Die Epidermis wird überall von einer einfachen Zellage gebildet. Zahlreiche Mitosen in verschiedenen Stadien der Teilung kommen vor. Die Teilung geschieht in einer Ebene, die senkrecht zur Oberfläche des Epitels liegt. An einigen Stellen wird das Bild einer Schichtung des Epithels hervorgerufen zum Teil durch die verhältnismäßig große Dicke*) der Schnitte, zum Teil auch dadurch, daß die Schnittrichtung nicht immer genau senkrecht zur Epitheloberfläche liegt. Auf weiten Strecken der Körperoberfläche ist das Epithel kubisch, an einigen Stellen jedoch stark abgeplattet, fast endothelähnlich. Dies ist z. B. über der Herzanlage der Fall. Oberhalb der Mundbucht ist das Epithel dagegen wohl entwickelt, mit hoch kubischen Zellen, die einen runden oder mehr ovalen Kern besitzen. Geht man von hier aus scheitelwärts, so wird das Epithel jedoch bald niedriger. Die Kerne werden abgeplattet, oval mit den Längsachsen in der Richtung der Epitheloberfläche. Noch mehr ausgesprochen wird diese Abplattung über den vordersten Partien des Gehirns. Von hier aus dorsalwärts sind die Ektodermzellen über der ganzen Anlage des zentralen Nervensystems stark abgeplattet, fast endothelähnlich. An der Ventralseite des Körpers, wo das Amnionepithel in Körperektoderm übergeht, sind die Zellen auch sehr niedrig.

*) Alle Präparate sind 10 μ dick.



Vespertilio 3 mm: Die Konservierung nicht gut gelungen*). Das Epithel ist größtenteils einfach, an einigen Stellen jedoch geschichtet, letzteres möglicherweise nur scheinbar aus oben dargelegten Gründen. Keine Mitosen wahrnehmbar. Über der Anlage des zentralen Nervensystems sind die Epidermiszellen stark abgeplattet.

Vespertilio 3,5 mm: Das Epithel ist größtenteils einfach. Wo dies der Fall ist, sind die Mitosen so geordnet, daß die neugebildeten Zellen in der Fläche des Epithels verbleiben müssen. Eine stark ausgesprochene Abplattung des Epithels über der Anlage von Gehirn und Rückenmark, wie auch über der Herzanlage ist wahrnehmbar.

Über den Anlagen der vorderen Kiemenbogen und der vorderen Extremitäten ist das Epithel zweischichtig. Mitosen können sowohl in der oberflächlichen wie in der tieferen Zellage beobachtet werden. In dem Kiemenbogenepithel bestehen die beiden Zellagen aus kubischen Zellen. Die neugebildeten Zellen werden, nach den Mitosen zu urteilen, hauptsächlich in der Richtung der Zellage verschoben. Das Extremitätenepithel besteht aus einer tieferen Schicht kubischer Zellen und einer oberflächlichen, in welcher die Zellen abgeplattet „peridermähnlich" sind. Mitosen kommen hier hauptsächlich unter den kubischen Zellen vor und sind so gelegen, daß eine der neugebildeten Zellen in die Oberflächenschicht verschoben werden muß.

Vespertilio 3,6 mm: Die Konservierung ist nicht gut gelungen. Dem über das vorhergehende Stadium Gesagten kann bezüglich der Epidermis nichts hinzugefügt werden. Doch mag auch hier bemerkt werden, daß die Ektodermzellen über den Anlagen des zentralen Nervensystems und des Herzens eine ausgesprochene Abplattung zeigen.

Vespertilio 5 mm: Das Epithel ist an einigen später aufzuzählenden Gebieten noch einfach und dünn, an anderen dagegen zweischichtig mit deutlich ausgebildeten Peridermzellen. In diesen Zellen sieht man mehrfach schöne Mitosen in verschiedenen Stadien der Teilung. Diese Mitosen liegen so, daß die neugebildeten Zellen hauptsächlich in der Richtung der Epitheloberfläche verschoben werden. Dies gilt für die Periderm- wie auch für die Basalzellenschicht. In letztgenannter gibt es aber auch Mitosen, die eine Bildung von Peridermzellen aus dieser Schicht wahrscheinlich machen. Was die Form der Zellen betrifft, ist sie im allgemeinen kubisch bis hochkubisch in der Basalzellenlage. Die Peridermzellen sind mehr abgeplattet und an der Stelle, wo die Kerne liegen, ein wenig verdickt. Die Kerne sind in den beiden Lagen ziemlich voluminös und chromatinreich. Innerhalb der Gebiete mit stark abgeflachten Zellen sind auch die Kerne stark abgeplattet und ausgezogen worden. Auch hier findet man Mitosen, die aber immer so gelegen sind, daß die Zellen in der Richtung der Oberfläche verschoben werden müssen. Die Gebiete, wo das Epithel abgeplattet und einfach ist, sind (vgl. die Rekonstruktion Abb. 1 und 2):

1. über der ganzen Anlage des zentralen Nervensystems;
2. links über der ganzen Herzgegend und von hier aus über dem ganzen Bauch;
3. rechts über der oberen und vorderen Partie der Herzgegend und über dem ganzen Bauch.

Die bekannten Placoden an den Extremitätenspitzen haben ein mehrschichtiges Epithel; sonst ist es überall zweischichtig.

*) Einige dieser Embryonen bzw. deren Muttertiere stammen von entfernt liegenden Orten und konnten erst relativ spät einer zweckmäßigen Behandlung zugeführt werden.



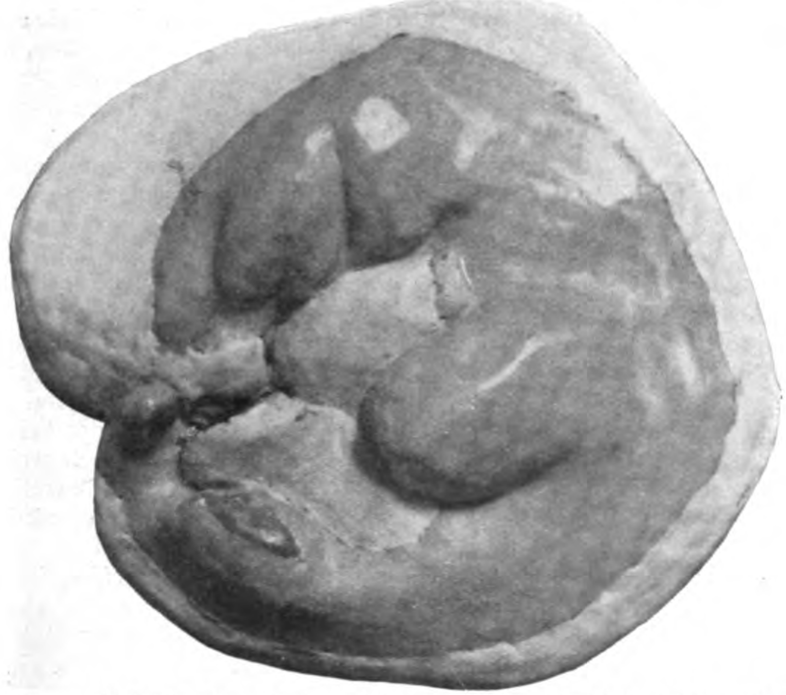


Abb. 1. Vespertiliofoetus: 5 mm. Rekonstruktionsmodell 50:1. Rücken, Bauch und **Herzwulst mit dünnem, einschichtigem Epithel (die hellen Partien).** Die Seitenpartien des Körpers, **die Kiemenbogen und Extremitäten mit zweischichtigem Epithel sind dunkler gefärbt. Die hellen Flecken sind Lichtreflexe. An den Extremitätenspitzen sind die mehrschichtigen Placoden noch dunkler gefärbt sichtbar.**



Abb. 2. Dasselbe Modell wie Abb. 1 von der anderen Seite.

Vespertilio 6,5 mm: Die Epidermis größtenteils zweischichtig; die Gebiete, welche das Vorderhirn und die Ventralseite des Bauches bedecken, bestehen jedoch aus einem einfachen Epithel. An erstgenanntem Orte ist das Epithel sehr ausgezogen und dünn wie auch die darunterliegenden Mesenchymzellen. Diese sind hier zahlreich und liegen dicht an die Epidermiszellen angeschlossen. Es wird daher, da die beiden Zellarten in die gleiche Richtung ausgezogen sind und dicht zusammenliegen, nicht immer leicht, dieselben voneinander zu unterscheiden.

Über den übrigen Teilen des zentralen Nervensystems ist jetzt ein zweischichtiges Epithel mit deutlicher Peridermlage entwickelt. Die Basalzellen sind niedrig-kubisch.

In der Herzgegend ist das Epithel jetzt zweischichtig von gewöhnlichem Aussehen. Geht man von hier aus caudalwärts, so wird das Epithel bald rechts, wo die Leberanlage in der Schnittserie aufzutreten beginnt, einfach, während dasselbe links noch zweischichtig ist. Je mehr die Leberanlage sich in der Schnittserie vergrößert, desto größer wird auch das Gebiet des einfachen Epithels rechts. Wo das Epithel in das Nabelstrangamnionepithel übergeht, wird es überall einfach mit niedrigen abgeplatteten Zellen. Über dem Genitalhöcker wird es wieder zweischichtig.

An den Seitenpartien des Körpers werden Gebiete angetroffen, in welchen man Zellen mit einer intermediären Lage zwischen Basal- und Peridermzellen beobachten kann. Ob es hier wirklich ein „Stratum intermedium" gibt oder ob dies nur scheinbar durch Schrägschnitt der Epidermis hervorgerufen wird, kann nicht sicher entschieden werden. Auffallend ist es jedoch, wie oft Mitosen eine derartige intermediäre Lage einzunehmen scheinen.

Die Spitzplacoden der Extremitäten bestehen natürlich auch hier aus mehrschichtigem Epithel.

Vespertilio 6,6 mm: Die Konservierung nicht gut. Das Epidermisepithel ist innerhalb großer Gebiete weggefallen und in anderen Gebieten ist das Periderm schlecht erhalten.

Über den Gebieten, in welchen nur eine dünne Mesenchymschicht das Ektoderm von den vorderen Partien des Gehirns trennt, sind die Epithelzellen noch in einfacher Lage, ausgezogen und abgeplattet. In den übrigen Gebieten des Kopfes ist die Epidermis größtenteils zweischichtig. In der Augenbrauengegend sind Haaranlagen zu beobachten.

Die Peridermzellen sind auffallend groß. Mitosen habe ich bei diesem Embryo in der Epidermis nicht beobachtet. Wahrscheinlich hängen diese beiden Tatsachen mit der schlechten Konservierung zusammen. Über dem Rückenmark ist das Epithel zweischichtig, jedoch ausgezogen mit niedrigen Basalzellen. Kiemenbogenektoderm ziemlich hoch, wahrscheinlich mehrschichtig. Links über dem Herzen ist das Epithel niedrig, abgeplattet aber zweischichtig, ebenso rechts über den oberen Leberpartien. Caudalwärts über der vorderen Bauchwand wird das Epithel bald einfach und gleichzeitig abgeplattet. In den lateralen Bauchpartien dagegen ist es zwei- (bis mehr-) schichtig.

Vespertilio 7,6 mm: Konservierung nicht gut gelungen. Das Epithel innerhalb großer Gebiete defekt. Wegen der schlechten Konservierung ist auch die Färbung wenig befriedigend. Mitosen habe ich daher nicht beobachten können.

Über den vorderen Hirnpartien ist das Epidermisepithel einfach mit stark abgeplatteten Zellen. Auch die Mesenchymzellen sind stark ausgezogen und liegen dicht an dem Epithel gehäuft. Über den Seitenpartien des Kopfes ist das Epithel zweischichtig mit kubischen bis zylindrischen Basalzellen, deren Kerne in letztgenanntem Fall in den oberflächlicheren Partien der Zellen belegen sind. Die



Peridermzellen sind ausgezogen und platt. In der Augenbrauengegend und in den Seitenpartien des Gesichtes findet man mehrere Haaranlagen.

Das Epithel der seitlichen Brustpartien ist hoch mit zylindrischen Basalzellen; an der vorderen Brustwand niedriger mit kubischen Basalzellen. Die Brustdrüsen bilden zwei einfache, nichtverzweigte Einstülpungen. Über den oberen Leberpartien ist das Epithel sehr niedrig und abgeplattet aber zweischichtig. Die Kerne des Periderms liegen jedoch weit voneinander entfernt und darum macht das Epithel oft den Eindruck, als ob es einfach wäre. Bauchwärts wird das Epithel bald einfach und noch niedriger. Die Nabelgegend fehlt. In der unteren Bauchgegend wird das Epithel wieder zweischichtig mit kubischen Basalzellen und Peridermzellen von gewöhnlichem Aussehen.

Vespertilio 8,7 mm: Ein „Stratum intermedium" wird in der Epidermis, die den Unterkiefer bedeckt und in der unteren Gesichtsgegend angetroffen. Mitosen werden noch in den Peridermzellen beobachtet und auch im Stratum intermedium kommen solche vor, doch sind die Mitosen in diesem Stadium weniger zahlreich wie im vorhergehenden.

Über dem Großhirn ist das Epithel noch stark abgeplattet und einschichtig. Das zwischen den Gebieten mit ein- und dreischichtigem Epithel liegende Gebiet, hat eine zweischichtige Epidermis von gewöhnlichem Aussehen. Auch der Hals hat ein derartiges Epithel. Der übrige Körper ist defekt und seine Epidermis verloren.

Vespertilio 9,5 mm: Epidermis am Rücken, an den Seitenteilen des Stammes und an den Extremitäten zweischichtig mit kubischen Basal- und abgeplatteten Peridermzellen. Mitosen kommen in beiden Zellagen vor und zeigen dieselben, daß die Zellen, die aus der basalen Lage stammen, teils gegen die Oberfläche, teils auch in der Richtung der Epidermis verschoben werden. In der Peridermschicht werden die neugebildeten Zellen dagegen der Oberfläche nach verschoben. Über dem Rückenmark wird das zweischichtige Epithel abgeplattet und trifft diese Abplattung sowohl Basal- wie Peridermzellen. An der Bauchdecke wird das Epithel immer mehr abgeplattet und besteht medial in der Nabelgegend aus einer einfachen, stark abgeplatteten Schicht, die dann auf den Nabelstrang übergeht. Der Genitalhöcker hat ein zweischichtiges Epithel. Über den Seitenpartien des Gesichtes ist es wahrscheinlich dreigeschichtet. Wo das Gehirn sich der Epidermis nähert, wird das Epithel desselben immer niedriger und besteht über dem Scheitel aus einer einfachen Lage dünner ausgezogener Zellen.

Vespertilio 12,5 mm: Das Aussehen des Scheitelepithels läßt sich nicht sicher beobachten, da diese Partie tangential angeschnitten ist. Möglich ist, daß es hier jedoch zweischichtig ist, wobei die Kerne der Peridermzellen in weiter Entfernung voneinander liegen. Vielleicht ist es auch nur einschichtig. Jedenfalls sind die Epithelzellen, wo sie nur durch eine dünne Mesenchymlage vom Gehirn geschieden sind, stark ausgezogen und abgeplattet. Über dem Kleinhirn ist das Epithel ebenfalls stark abgeplattet und einfach. Lateralwärts wird es zweischichtig. Über dem äußeren Ohr und von hier bis über die Augen ist es dreischichtig mit zylindrischen Basalzellen. Vom Ohr aus nach rückwärts wird das Epithel immer niedriger, zweischichtig mit kubischen Basalzellen und endlich einschichtig in der hinteren Mittellinie. Dieses einfache Epithel setzt sich an der obersten Halspartie fort, wird dann aber bald zweischichtig. Über den Seitenteilen und der Vorderfläche des Stammes ist es ebenfalls zweischichtig von wechselnder Dicke. Die Umschlagstelle zur Nabelschnur hat wahrscheinlich einfaches Epithel, was sich jedoch nicht sicher entscheiden läßt, da große Partien der Wand hier fehlen. Der Genitalhöcker und der Schwanz haben zweischichtiges Epithel.

Mitosen kommen in diesem Stadium nur äußerst spärlich vor. Ein wenig reichlicher sind sie in dem Epithel der Extremitäten.



Vespertilio 13,5 mm: Das Epithel des Scheitels ist überall zweischichtig. Im Gesicht drei- bis mehrschichtiges Epithel. Am Körper, an den Extremitäten und den Flughäuten überall zweischichtige Epidermis. Diese ist über der Wirbelsäulenanlage niedriger als lateralwärts davon. Das zweischichtige Epithel erstreckt sich auch auf den Teil der Nabelschnur, der dem Embryo am nächsten liegt. Eigentümlich ist die große Menge von Mitosen, die in diesem Stadium auftreten, besonders wenn man an das nächst vorhergehende Stadium denkt. Diese Mitosen sind über die ganze Epidermis verbreitet, treten jedoch nicht mehr im Periderm auf, sondern liegen alle innerhalb der zylindrischen oder kubischen Basalzellenschicht. Einige finden sich jedoch im „Stratum intermedium". Über die Lage der Mitosen kann nichts allgemein Gültiges gesagt werden.

In diesem Stadium treten zahlreiche Haaranlagen in wechselnden Entwicklungsstadien auf. Besonders innerhalb dieser sind die Mitosen zahlreich. Viele werden aber auch zwischen den Haaranlagen angetroffen. In diesen aber auch in den übrigen Epidermiszellen, findet sich ein hellbraunes Pigment in reichlicher Menge.

Vespertilio 14 mm: Dieses Entwicklungsstadium unterscheidet sich nicht wesentlich von dem vorherbeschriebenen. Jedoch scheint es mir, als seien die Mitosen der Epidermis zwischen den Haaranlagen spärlicher. Dies gilt auch vom Pigment. Innerhalb der Haaranlagen sind die Mitosen immer zahlreich.

Zusammenfassung.

Die frühesten Entwicklungsstadien der Epidermis der Wirbeltiere scheinen bis jetzt nur wenig beobachtet worden zu sein. Gewöhnlich findet man in den Hand- und Lehrbüchern der Embryologie die Angabe, daß die Epidermis in einem frühen Entwicklungsstadium von nur zwei Zellschichten gebildet wird [Hertwig[6]), Broman[2]), Keibel-Mall[7])]. Es ist aber ohne weiteres deutlich, daß dies eine sekundäre Entwicklungsstufe darstellt, denn wie Unna[9])[10]) schon 1876 richtig hervorhebt, ist das Ektoderm ursprünglich einschichtig, was auch Bonnet[1]) und W. Krause[8]) betonen. Die meisten Forscher haben ihr Interesse mehr den späteren Stadien zugewendet, was aus mehreren Gründen leicht zu verstehen ist. Teils sind die späteren Veränderungen mehr in die Augen fallend, teils sind Embryonen späterer Entwicklungsstufen leichter zu erhalten. Dazu kommt, daß der Übergang von dem einschichtigen zum zweischichtigen Epithel wohl als etwas Selbstverständliches und daher weniger Interessantes betrachtet wurde.

Nur von Brunn[3]) äußert sich kurz über die hier geschilderten Verhältnisse (S. 28): „Was zunächst die Epidermis betrifft, so besteht dieselbe bei Embryonen aus dem 1. und aus der ersten Hälfte des 2. Monats aus stellenweise nur einer, stellenweise schon zwei Lagen von Zellen: einer überall vorhandenen Lage bald platter (namentlich am Rücken), bald kubischer oder kurzzylindrischer und einer sie stellenweise bedeckenden Schicht äußerst abgeplatteter Elemente."

Wie die oben beschriebenen Entwicklungsstadien zeigen, geht jedoch dieser Übergang nicht gleichzeitig auf der ganzen Körperoberfläche vonstatten, sondern es bleiben einige Gebiete in der Entwick-



lung zurück. Es fragt sich nun: Was ist die Ursache dieser Verschiedenheit?

Die Gebiete der Epidermis, die am längsten ein einschichtiges Epithel behalten, sind die folgenden: 1. das Epithel über der Anlage des zentralen Nervensystems; 2. über der Herzanlage und 3. über der vorderen Bauchwand. Diesen Stellen ist gemeinsam, daß das Epithel kräftig wachsende Organe bedeckt. Besonders kräftig wachsen ja die vorderen Partien des zentralen Nervensystems, das Herz und die Leber. Diese Organe drängen die Körperoberfläche stark hervor, was schon aus den allgemein gebräuchlichen Bezeichnungen „Herzwulst“ und „Leberwulst“ hervorgeht. Es liegt dann sehr nahe anzunehmen, daß hierin eben die Ursache des Zurückbleibens des Epithels an diesen Stellen zu suchen ist. Es ist klar, daß, wenn die unterliegenden Organe die Körperoberfläche stark hervorwölben ein großer Teil des Proliferationsvermögens dieses Epithels dazu verwendet werden muß, die Epitheloberfläche zu vergrößern. Die Folge davon ist, daß das Epithel mehr der Fläche als der Dicke nach wachsen muß. Sind nun die Anforderungen an die Oberflächenvergrößerung maximal, so bleibt nichts von dem Proliferationsvermögen des Epithels für einen Zuwachs an Dicke übrig.

Dies scheint eben bei den erwähnten Stellen der Fall zu sein. Das Epithel ist hier nicht nur einfach, sondern auch in der Fläche gestreckt und endothelartig abgeplattet. Diese Abplattung scheint länger anzuhalten als das Einschichtigbleiben des Epithels.

Die hier als wahrscheinlich hervorgehobene Ursache des Zurückbleibens des Epithels in der Entwicklung scheint jedoch nicht ganz zureichend oder für alle Fälle gültig zu sein. Das Epithel der vorderen Bauchwand kann nur in der Lebergegend von den unterliegenden Organen mechanisch so beeinflußt werden, daß dadurch ein Zurückbleiben des Epithels erklärlich wird. Man findet aber, daß dieses Epithel bald zweischichtig wird, und zwar, sobald die Leber nicht länger die vordere Bauchwand so stark hervorwölbt. In der Nabelgegend hingegen bleibt das Epithel viel länger einschichtig. Hier muß man meiner Meinung nach vielmehr an das relative Kleinerwerden des Hautnabels denken. Auch dieser Prozeß erfordert eine stärkere Oberflächenvergrößerung des Epithels, das hier einfach und ausgedehnt bleibt.

Man könnte ja auch in bezug auf das Epithel der Rückengegend an gleiche Ursachen denken, denn hier hat ja durch den Verschluß der Medullarrinne ein ähnlicher Prozeß stattgefunden. Indessen finde ich dies nur wenig wahrscheinlich und überhaupt nur für die caudalsten Abschnitte des Rückenmarkes annehmbar. Der Verschluß der Medullarrinne hat sich ja schon auf einer viel früheren Entwicklungsstufe vollzogen als sie der erste von mir beschriebene Vespertilioembryo darstellt.



Möglich ist jedoch immerhin, daß die Abplattung des Epithels über der Medullarrinne des ersten Embryos dadurch beeinflußt worden ist.

Ein besonderes Interesse scheinen mir die Mitosen der Epidermis zu verdienen. In dem ersten Stadium findet sich ja nur ein einfaches Epithel. Sobald sich aber eine Peridermlage ausgebildet hat, treffen wir in dieser eine sehr große Menge von Mitosen. Diese sind ebenso zahlreich wie die Mitosen der Basalzellenschicht und sind so gelegen, daß wir annehmen müssen, daß die Peridermschicht ihren eigenen Zuwachs der Hauptsache nach selbst besorgt. Mitosen finden sich in der Peridermschicht bis zu dem 12,5 mm langen Stadium, wo sie aufzuhören scheinen.

Wenn man versucht, die Anzahl der Mitosen in den verschiedenen Stadien untereinander zu vergleichen, wird sich nach oberflächlicher Schätzung etwa folgendes ergeben. In den ersten Stadien sind die Mitosen zahlreich. Später werden sie relativ — vielleicht auch absolut — immer spärlicher, bis endlich im 12,5 mm langen Stadium ein relatives Minimum von Mitosen erreicht wird. In dem danach folgenden 13,5 mm langen Stadium ist die Anzahl der Mitosen unerhört angewachsen. Dies fällt mit der allgemeineren Entwicklung der Haaranlagen zusammen.

Jetzt entsteht die Frage nach der Bedeutung dieser großen Schwankungen in der Mitosenanzahl. Hier muß man zunächst die Möglichkeit in Betracht ziehen, die zuerst von Flemming[4]) dargelegt worden ist, daß nämlich die Zellteilung nicht mit dem Tode des Tieres zum Stillstand kommt, sondern daß die schon vorhandenen Mitosen wenigstens die Kernteilung beenden, und nur das Neuauftreten von Mitosen sistiert wird. Die vorliegenden Präparate sind nicht von mir selbst konserviert worden und eine Einwirkung dieser Möglichkeit ist somit nicht ohne weiteres in Abrede zu stellen.

Flemmings diesbezügliche Untersuchungen betreffen aber niedrigstehende Vertebraten und die Gültigkeit seiner Entdeckung bei höherstehenden ist wiederholt angezweifelt worden. Wentscher[11]) ist, soweit mir bekannt, der einzige, der diese Verhältnisse an der normalen Epidermis geprüft hat. Er hat seine Versuche in drei Gruppen geteilt: A. Normale Epidermis; B. Hautränder von Ulcerationen; C. Transplantierte Hautläppchen. Er hat sein Material teils frisch und teils nach kurzem oder längerem Aufbewahren fixiert. Die Schnittdicke ist 2 μ. Er gibt die Gesamtlänge der untersuchten Schnitte in jedem Falle an. Berechnet man aus diesen Zahlen, wieviel Epidermis er in Quadratmillimetern untersuchte, so ergibt sich für die Gruppe A. eine Gesamtoberfläche aller Fälle von 2,006 qmm; Gruppe B. 0,83 qmm und Gruppe C. 0,39 qmm. Es muß danach gesagt werden, daß das in seiner Publikation vorliegende Material allzu klein ist, um irgendwelche sichere



Schlußfolgerung zu gestatten. Weiter muß hervorgehoben werden, daß eine Schnittdicke von nur 2 μ wenig zweckmäßig sein dürfte. Dadurch werden die Möglichkeiten, daß eine und dieselbe Mitose in mehreren Schnitten erscheint sehr zahlreich. Die größte Schnittdicke, bei der Mitosen sicher wahrgenommen werden können, ist auch die zweckmäßigste. Überhaupt scheint Wentscher an diese Möglichkeit nicht gedacht zu haben und die von ihm angegebene Anzahl der Mitosen in der normalen menschlichen Epidermis — im Durchschnitt 16 auf 100 mm Schnittlänge — ist sicherlich allzu groß (Schnittdicke 2 μ). Hansemann[5]) sagt: „In einem Kubikmillimeter Haut mögen sich etwa 10 bis 30 Mitosen finden." Es scheint jedoch nicht zweckmäßig hier Kubikmillimter als Maß anzuwenden, vielmehr kann man in Quadratmillimetern die wirklichen Verhältnisse viel besser auszudrücken, um so mehr, als hauptsächlich nur die untersten zwei Schichten der Epidermis in Betracht kommen [Unna[10]), Hansemann[5])]. Überhaupt muß gesagt werden, daß wir diese interessanten Verhältnisse bei höheren Wirbeltieren noch nicht genügend kennen.

Die Möglichkeit, daß auch da in einigen Fällen die schon vorhandenen Mitosen sich weiterentwickeln, ist jedenfalls nicht auszuschließen.

Ich habe bei meinem Studium der Mitosen alle Stadien als unbrauchbar weggelassen, die gröbere Verunstaltungen zeigten, und da die Verschiebung der relativen Mitosenmengen nicht unregelmäßig sondern von Stadium zu Stadium in der gleichen Richtung variiert, bis endlich im 13,5 mm langen Stadium der starke Zuwachs der Mitosenanzahl stattfindet, müssen wir eine gewisse Gesetzmäßigkeit hierfür annehmen.

Der Epithelzuwachs ist bedingt durch die Vergrößerung der Körperoberfläche des Embryos und durch die zunehmende Dicke der Epidermis. Diese beiden Faktoren dürften kaum so großen Schwankungen unterworfen sein, wie die Anzahl der Mitosen. Überhaupt ist es fraglich, ob die Anzahl der Mitosen in diesem embryonalen Entwicklungsstadien groß genug ist, um der Flächenvergrößerung zu entsprechen. Im entwickelten Stadium ist dies sicher nicht der Fall und wie ich in einem folgenden Aufsatz zeigen werde, findet man da auch unzweideutige Zeichen einer direkten Kern- und Zellteilung. Wahrscheinlich ist, daß auch im Embryonalstadium eine derartige amitotische Zellvermehrung in gewisser Ausdehnung vorkommt und daß die Anzahl mitotischer und amitotischer Teilungen in den verschiedenen Stadien wechselt.

Literatur.

1) Bonnet, R., Lehrbuch der Entwicklungsgeschichte. Berlin. 1912. — 2) Broman, I., Normale und abnorme Entwicklung des Menschen. Wiesbaden. 1911. — 3) v. Brunn, A., Handbuch der Anatomie des Menschen, herausgegeben

von v. Bardeleben. 5. Liefer. Jena. 1897. — 4) Flemming, W., Über das Verhalten des Kerns bei der Zellteilung und über die Bedeutung mehrkerniger Zellen. Virchows Archiv 37. 1879. — 5) Hansemann, Über Zellteilung in der menschlichen Epidermis. Festschrift für Rudolf Virchow. Berlin. 1891. 6) Hertwig, O., Elemente der Entwicklungslehre. Jena 1910. — 7) Keibel-Mall, Handbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen. Leipzig. 1910. — 8) Krause, W., Die Entwicklung der Haut und ihrer Nebenorgane. Hertwigs Handbuch der Entwicklungslehre. — 9) Unna, P. G., Beiträge zur Histologie und Entwicklungsgeschichte der menschlichen Oberhaut und ihrer Anhangsgebilde. Arch. f. mikr. Anat 12. 1876. — 10) Derselbe, Handbuch der Hautkrankheiten, Ziemsson's Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie. Leipzig. 1883. — 11) Wentscher, J., Verhalten der menschlichen Epidermismitosen in exstirpierten Hautstücken. Zieglers Beitr. z. allg. Path. u. pathol. Anat. 34, 410. 1903.

Zur Mesothoriumbehandlung der Hyperkeratosen bei Röntgenhänden.

Von

L. Halberstädter.

(Aus der Bestrahlungsabteilung des Universitätsinstituts f. Krebsforschung, Berlin.)

Zu den schwierigsten Aufgaben der dermatologischen Therapie gehört die Behandlung der durch Röntgenstrahlen erzeugten Schädigungen der Haut, unter denen wiederum die als Berufskrankheit bei Röntgenologen auftretenden mannigfachen Hautveränderungen, die unter dem nicht ganz zutreffenden Namen „chronische Röntgendermatitis" zusammengefaßt werden, eine Sonderstellung einnehmen. Lange nach Beginn der radiologischen Tätigkeit einsetzend, häufig erst, nachdem dieselbe bereits wieder aufgegeben ist, treten, zunächst unscheinbar und harmlos, aber stetig und durch nichts aufhaltbar sich verstärkend, die Folgen der oft wiederholten, einer qualitativen und quantitativen Bestimmung nicht zugänglichen Bestrahlungen hauptsächlich an den Händen der Röntgenologen auf. Entzündliche Erscheinungen, Störungen des Verhornungsprozesses, Verdickungen der Oberhaut, Aufhebung der Schweiß- und Talgdrüsenfunktion, Verödung der Haarpapillen, trophische Störungen an den Fingernägeln, Pigmentverschiebungen, atrophische Vorgänge, Gefäßektasien beherrschen das Krankheitsbild, das sich in jahrelanger Entwicklung langsam ausbildet, und das je nach dem Grade des Hervortretens der einen oder der anderen Gruppe der genannten Veränderungen klinisch verschiedene Bilder geben kann. Eine besondere Bedeutung kommt umschriebenen warzenartigen, stärker hervortretenden Hyperkeratosen zu, die nach Abtragung immer wieder neu entstehen und die eine große Ähnlichkeit mit den allerdings meist weniger harten und festhaftenden Verrucae seniles haben. Besonders an den Stellen dieser circumscripten Hyperkeratosen kommt es ebenso wie bei den Verrucae seniles zu atypischen Epithelwucherungen und Bildung von Cancroiden; und hierin liegt hauptsächlich, neben der kosmetischen und funktionellen Störung, die außerordentliche Schwere und die große Bedeutung der Erkrankung. Es gibt nur eine Hautkrankheit, welche weitgehende Ähnlichkeit, ja Übereinstimmung mit der chronischen Röntgendermatitis, der „Röntgenhaut" zeigt, das ist das Xeroderma pigmentosum. Die auslösende

Ursache für die Entstehung dieser Hautkrankheit ist in den chemisch wirksamen Lichtstrahlen zu suchen. Während aber das Xeroderma pigmentosum nur bei sehr wenigen, besonders disponierten Individuen auftritt, scheint für die Ausbildung der genannten Röntgenveränderungen irgendeine besondere individuelle Empfänglichkeit der Reaktionsfähigkeit nicht vorzuliegen.

Es ist klar, daß bald nach Bekanntwerden der ersten Fälle eine genaue wissenschaftliche Erforschung dieser für die Röntgenologen so hochbedeutsamen Berufskrankheit einsetzte, um das Wesen der Affektion zu klären und, wenn möglich, Mittel und Wege zu einer rationellen Therapie zu finden.

Neben Kienböck (Wiener med. Presse 1901, Nr. 19ff.) u. a. hat sich in erster Reihe Unna sowohl um die Histopathologie durch grundlegende Untersuchungen als auch um die Therapie durch ein wohldurchdachtes, theoretisch und praktisch gut ausgearbeitetes System in hervorragendem Maße verdient gemacht. Es gelingt mit Hilfe der von Unna angegebenen Behandlung und Hautpflege wenigstens, Beschwerden zu lindern und den Zustand der Haut erträglich zu gestalten, sowie durch Vermeidung der von ihm als schädlich erkannten Einflüsse von außen kommende Reizungen zu verhindern.

Ein Gegenstand großer Sorge blieben für den Träger leider noch die circumscripten Hyperkeratosen, da besonders an diesen Stellen mit der Möglichkeit einer malignen Neubildung gerechnet werden mußte. Die konservativen Methoden — Wasserstoffsuperoxyd, Kohlensäureschnee, Hochfrequenz — versagten meist, die Exstirpation war wegen der fast immer atrophischen, an sich schon sehr gespannten und zu engen Haut häufig unmöglich. Die schon erwähnte große Ähnlichkeit der circumscripten Hyperkeratosen mit den Verrucae seniles und ihre Übereinstimmung in bezug auf die Eigenschaft als präcanceröse Gebilde ließen wohl den Gedanken berechtigt erscheinen, die Anwendung von Röntgen- und Radiumstrahlen, die sich bei der Behandlung der Verrucae seniles außerordentlich gut bewährt hatten, bei der Röntgenhaut zu versuchen, was auch in Einzelfällen geschehen ist (Wetterer, Handbuch der Röntgen- und Radiumtherapie). Es erschien aber sicher den meisten Röntgenologen paradox, auf ein so hochgradig verändertes und geschädigtes Gewebe, wie es die „Röntgenhaut" ist, diejenigen Strahlen zu Heilzwecken einwirken zu lassen, welche die primäre Ursache der Schädigung darstellen. Es gehörte Holzknechts große Erfahrung dazu, dieses Wagnis gestützt auf eine absolut sichere Beherrschung der Technik in größerem Umfange zu unternehmen und eine entsprechende Methodik auszubilden. Holzknecht ging von der Ansicht aus (Berl. klin. Wochenschr. 1918, S. 1172), daß nur die diffuse, vollkommen gleichmäßige, teils hyperplastische,



teils atrophische Hautveränderung eine direkte Wirkung der Röntgenstrahlen sei und daß die erst nach Jahren im Gegensatz zur veranlassenden Belichtung circumscript auftretenden Keratosen mit den Röntgenstrahlen ursächlich nichts mehr zu tun hätten, so daß auch kein Anlaß bestünde, ihre therapeutische Anwendung zu vermeiden. Der praktische Erfolg, den er in einer Reihe von Fällen erzielte, hat Holzknecht recht gegeben.

Ich habe nach den Angaben von Holzknecht eine Reihe von Bestrahlungen an Röntgenkeratosen vorgenommen und im Anschluß daran auch in einigen Fällen von Spätulcerationen einen Versuch mit derartigen Bestrahlungen gemacht. Behandelt wurden 5 Fälle von chronischer Röntgendermatitis an den Händen von Röntgenologen, sowie 2 Fälle von ähnlich aussehenden chronischen Veränderungen, die im Anschluß an oft wiederholte Serien therapeutischer Bestrahlungen bei Psoriasispatienten entstanden waren. In dreien dieser Fälle, nämlich bei zwei Röntgenologen und einem Patienten waren an früher excidierten Stellen carcinomatöse Umwandlungen histologisch festgestellt worden. Bei den Röntgenologen handelte es sich in dem ältesten Falle um einen Arzt, der seit dem Jahre 1896/97 ohne Handschuhe mit Röntgenstrahlen gearbeitet hatte und bei dem die ersten, zunächst geringfügigen Hautveränderungen sich im Jahre 1900 bemerkbar machten, um dann allmählich in den nächsten Jahren zuzunehmen, trotzdem seit 1905 eine direkte Berührung mit Röntgenstrahlen nicht stattgefunden hatte. Drei von den behandelten Röntgenologen sind Orthopäden, die sich sehr viel mit der Gipstechnik befaßten, so daß die Ansicht von Gocht (Röntgenlehre), der den feinen Gipskristallen eine gewisse Rolle beim Zustandekommen der chronischen Entzündungsvorgänge der Röntgenhände zuschreibt, zutreffend erscheint. In allen diesen 7 Fällen waren nur die oben geschilderten circumscripten Hyperkeratosen das Objekt der Behandlung.

In drei weiteren Fällen wurden Spätulcerationen behandelt, die sich in einer sklerosierten, z. T. scheckig pigmentierten und von Gefäßektasien durchzogenen Haut gebildet hatten. In einem dieser Fälle handelte es sich um ein etwa handtellergroßes, schmerzhaftes Ulcus, mit derben, erhabenen Rändern, das in der Unterbauchgegend sich bei einem Patienten gebildet hatte, bei dem vor 8 Jahren eine Reihe von diagnostischen Röntgenaufnahmen des Beckens gemacht worden waren. In den beiden anderen Fällen waren kleinere Ulcerationen nach wiederholt vorgenommenen therapeutischen Carcinombestrahlungen aufgetreten. In diesen 3 letzteren Fällen handelt es sich natürlich um Prozesse, die von der oben erwähnten chronischen Röntgendermatitis völlig zu trennen sind.

Da zunächst nur die circumscripten warzigen Veränderungen, deren Umfang ein verhältnismäßig kleiner ist, in Angriff genommen



wurden, ist die Anwendung kleiner Radiumträger bevorzugt worden, um so mehr, als eine eventuelle Schädigung dann auf einen kleinen Fleck beschränkt geblieben wäre und nicht die Ausdehnung angenommen hätte, wie dies möglicherweise bei diffuser Röntgenbestrahlung größerer Partien der Fall sein könnte. Außerdem hatten wir bei einer großen Reihe von Verrucae seniles damit sehr günstige Resultate erzielt. Um mit der Dosierung besonders vorsichtig zu sein, wurden sämtliche Bestrahlungen mit einem Mesothoriumträger vorgenommen, über dessen Wirkung wir durch mehrjährige Erfahrung genau unterrichtet waren. Der Träger enthielt ein Mesothoriumpräparat äquivalent 10 mg Radiumbromid, welches auf ein quadratisches Kupferblech von 2 × 2 cm Fläche und 0,07 mm Wandstärke verteilt und nach der anderen Seite durch ein Silberblech von 0,5 mm Dicke geschützt ist. Die Verteilung des Mesothoriums war eine genügend gleichmäßige, wie auf photographischem Wege nachgewiesen werden konnte. (Über die Methode vgl. Halberstaedter, dieses Archiv 1914, S. 675.) Für unsere vorliegenden Zwecke erfolgten die Bestrahlungen durch die Kupferseite, ohne weitere Metallfilter oder durch 0,1, 0,2 und 0,3 mm Aluminium. Bei jeder Anwendung wurde eine drei- bis vierfache Lage Papier sowie eine doppelte Lage Kautschukpapier zwischen Platte und Haut gebracht (Sekundärstrahlenfilter).

Was die biologische Wirkung auf die normale Haut betrifft, so war dieselbe in mehreren Versuchen auf der Haut des eigenen Unterarmes genau festgestellt worden. Bei einer Applikation von 5 Minuten trat etwa 4 Wochen nach einem kaum wahrnehmbaren, vorübergehenden Erythem eine leichte Pigmentierung ein, die in den nächsten Wochen allmählich abblaßte. Bei einer Applikation von einer Viertelstunde trat am nächsten Tage eine sehr geringe, zarte Rötung auf, die nach 16 Tagen stärker wurde, unter etwas ausgesprochenerer Rötung an den Follikeln. Nach 4 Wochen war das Erythem deutlich; danach trat Übergang in Pigmentierung und stärkere Abschuppung auf. Bei einer Applikation von einer halben Stunde trat bereits nach 8 Stunden eine deutlich wahrnehmbare Rötung auf, die sich in mäßigem Grade auch in den nächsten Tagen hielt. Nach etwa 4 Wochen war die Rötung stärker, die Stelle leicht geschwollen, mit Bildung zunächst kleinerer, dann größerer blasiger Abhebungen der obersten Hautschicht, unter denen eine sich rasch überhäutende, später pigmentierte Stelle zurückblieb. Bei einer Applikation von einer halben Stunde wurde die Art der Reaktion durch Zusatz von 0,1 Al kaum, durch 0,2 Al nur wenig geändert. Bei Anwendung von 0,3 Al kam es nur zu Erythemen mit nachfolgender, mäßiger Pigmentierung.

Bei der Behandlung der Verrucae seniles wurde die Bestrahlung durch die Kupferseite meist ohne Aluminiumfilter vorgenommen.

Bestrahlungen von 30 Minuten führten bei sehr oberflächlichen Prozessen meist nach einmaliger Anwendung zum Ziel. Bei tieferen Veränderungen wurden die Stellen 45—60 Minuten bestrahlt. Nach Bestrahlung von 45 Minuten trat Borkenbildung auf, unter der sich nach einigen Wochen eine zarte, normale Haut bildete. Nach Applikation von 60 Minuten war eine länger anhaltende Erosion mit dem typischen Radiumschorf festzustellen, die aber auch stets mit einer zarten Narbe ausheilte.

Nach diesen Erfahrungen konnte angenommen werden, daß die Bestrahlungen ohne Aluminiumfilter von 30 Minuten Dauer eine schwerere Schädigung auch bei der Anwendung auf der durch Röntgenstrahlen chronisch veränderten Haut nicht verursachen würden. Andererseits konnte bei diesen Dosen eine Wirkung auf die Hyperkeratose erwartet werden. Diese Vermutungen bestätigten sich. Eine unerwartet starke Reaktion trat nur in einem Falle ein, wo bei Anwendung eines Aluminiumfilters von 0,2 mm und zweimaliger Belichtung von je 30 Minuten eine äußerst schmerzhafte, außerordentlich hartnäckige Ulceration eintrat, die erst nach vielen Wochen allmählich durch eine zarte Narbe ersetzt wurde. Abgesehen von dieser außergewöhnlich starken Reaktion hielten sich die Reaktionserscheinungen ungefähr in den Grenzen, wie wir sie auch sonst zu sehen gewöhnt waren, wenn auch zweifellos die entzündlichen Erscheinungen durchschnittlich mit größerer Intensität auftraten und länger anhielten. Es ist demnach doch eine erhöhte Empfindlichkeit dieser Röntgenhaut anzunehmen und bei der Behandlung derselben diesem Umstande weitgehend Rechnung zu tragen.

Der Erfolg der Behandlungen war ein guter, d. h. es kam in den meisten Fällen zur Abheilung der Hyperkeratosen, in derselben Weise, wie wir dies bei den Verrucae seniles zu sehen gewohnt sind. Einige der Efflorescenzen konnten nicht so prompt nach einmaliger Bestrahlung zur Abheilung gebracht werden, so daß eine ein- oder mehrmalige Wiederholung notwendig wurde. Die Behandlung ist außerordentlich bequem und rasch ohne Störung durchzuführen. Bei den drei behandelten Ulcerationen war in zwei Fällen keine Änderung durch die Mesothoriumbehandlung erzielt worden. In einem Falle, nämlich bei dem durch die Röntgenaufnahmen hervorgerufenen Ulcus trat nach der Mesothoriumbehandlung des derben Randes eine auffallend rasche Abflachung und Überhäutung der bis dahin sehr torpiden Ulceration ein. In diesem Falle wurde der Rand an jeder Stelle 20 Minuten mit der Mesothoriumplatte durch die Silberseite bestrahlt angewandt, wie in den vorhergehenden Fällen.

Die Mesothoriumbehandlung der Verrucae bei Röntgenhänden ist bequem und erfolgreich.

Bei der Dosierung ist zu berücksichtigen, daß die Reaktionen der Röntgenhaut kräftiger ausfallen als die der normalen Haut.



Beiträge zur Frage der „Botryomykose".

Von

Priv.-Doz. Dr. phil. et med. **Johann Hammerschmidt**
und Dr. med. **Bruno Ludovici.**

(Aus dem hygienischen Institut der Universität Graz [Vorstand: Hofrat Prof. Dr. Prausnitz] und der Heilanstalt Eggenberg-Graz [Abteilungsvorstand: Ob.-St.-Arzt Dr. Pollak].)

Die Frage der merkwürdigen, gewöhnlich als Botryomykose bezeichneten Granulationsgeschwulst ist trotz zahlreicher Arbeiten bisher weder ätiologisch noch klinisch geklärt. Die Arbeiten von Bennecke und Küttner schienen Licht in das dunkle Kapitel zu bringen, doch haben die letzten Befunde von Schridde und Konjetzny neue Gesichtspunkte gebracht, welche die Sache wieder weniger klar erscheinen lassen. Es ist daher berechtigt, zu dieser Frage neues Material zusammenzutragen, um so mehr als die Krankheit keine so seltene, dafür aber meist verkannte ist. Bezüglich der wechselvollen Geschichte der Botryomykose verweisen wir auf die Arbeit von Frédéric, müssen aber doch mit wenigen Schlagworten die wichtigsten Momente hervorheben. Die ersten Nachrichten stammen von Poncet und Dor 1897, welche die von ihnen beschriebene „Botryomycose humaine" in ätiologischen Zusammenhang mit der schon länger bekannten Botryomykose der Tiere brachten. Sie begründeten diesen Zusammenhang durch bakteriologische Befunde, die sich jedoch später als irrtümlich erwiesen. Dagegen wurde von fast allen Autoren aus der Geschwulst ein Kokkus herausgezüchtet, der vollkommen den Typus des Staphylococcus aureus ergab, von dem er sich nur durch geringe kulturelle Differenzen unterschied.

Eine Berechtigung, diesen so gefundenen Staphylokokkus als eigene Art aufzustellen, bestand nicht, ebensowenig konnte ein sicherer Beweis für den ätiologischen Zusammenhang zwischen diesem Organismus und der Krankheit erbracht werden, dennoch wurde er fast übereinstimmend als Erreger angesehen, da es zweimal gelungen sein soll, mit einem derartigen Stamme bei Tieren ähnliche Tumoren zu erzeugen (Guinard bei einer Eselin, Galli-Valerio bei einem Hasen). Dann kamen die eingehenden Untersuchungen von Frédéric, Küttner und Bennecke, die zwar die Ätiologie ebenfalls nicht aufklären konnten,



jedoch durch genaue histologische Befunde das Krankheitsbild scharf präzisierten, jeden Zusammenhang mit der tierischen Botryomykose ablehnten und daher diesen irreführenden Namen durch „Granuloma pediculatum benignum" (Frédéric) beziehungsweise „Granuloma teleangiectaticum" ersetzten. Nach den Befunden von Bennecke gehören diese teleangiektatischen Granulome weder zu den bösartigen, noch zu den gutartigen Geschwülsten, sondern sind als „Granulationsgeschwülste bisher unbekannter Ätiologie anzusehen, die sich von anderen Granulationsgeschwülsten durch ihren, auf der Gegenwart zahlreicher erweiterter Capillaren beruhenden besonderen histologischen Bau und ihre klinischen Eigentümlichkeiten auszeichnen".

So standen die Kenntnisse dieser Erkrankung, als Schridde 1912 in einem von ihm untersuchten Falle von Granuloma teleangiectaticum mikroskopische Befunde erhob, die er als Invasion bisher unbekannter Protozoen deutete. Im gleichen Jahre kam Konjetzny durch die Untersuchung seiner Fälle zu der Anschauung, daß wir in diesen Geschwülsten eigentümliche proliferierende Angiome zu sehen haben. Übrigens hat schon vorher Martens eine der letztgenannten ähnliche Anschauung geäußert, auf Grund eines als „Botryomykose" diagnostizierten Falles, der sich jedoch später als Angiosarkom erwies.

Wir konnten an einem nicht sehr großen Krankenmaterial in kurzer Zeit drei einschlägige Fälle untersuchen, über die wir nachstehend berichten wollen.

1. Fall. A. K. war seit 1916 landwirtschaftlich beschäftigt. Ein seiner Pflege anvertrauter Ochse hatte an der Wamme eine etwa hühnereigroße Geschwulst. Pat. wurde im Sommer 1916 von einer Fliege, die angeblich auf der Geschwulst des Ochsen gesessen hatte, gestochen. Einen Tag später entstand an der betroffenen Stelle (linker Oberarm) eine Rötung, aus der sich im Verlaufe von drei Monaten eine haselnußgroße Efflorescenz bildete. Aus dieser entleerte sich dünnflüssiges Sekret, bei unvorsichtiger Berührung Blut. 1918 wurde die Geschwulst von einem Arzte mit der Schere gekappt. Nach 14 Tagen war die Operationswunde verheilt. 4 Tage später begann die Geschwulstbildung von neuem und hatte in 3 Monaten wieder Haselnußgröße erreicht. 27. III. 1919 Spitalsaufnahme. Befund: Am linken Oberarm über dem unteren Drittel des M. deltoideus befindet sich eine haselnußgroße, weichelastische, rötlichbraune, pilzartig prominente, an der Oberfläche erodierte Geschwulst. Sie sitzt der Haut breit auf, ist auf der Unterlage leicht verschieblich und bietet keine Entzündungserscheinungen. Es besteht keine Schmerzhaftigkeit. 27. III. 1919. Excision mit ovalärem Hautschnitt, der einen Teil der umgebenden gesunden Haut umfaßt unter Lokalanästhesie, Naht, Verband. Nach 4 Tagen Heilung per primam. Bisher kein Rezidiv.

2. Fall. R. J. Pat. lebt in der Stadt und kommt mit Tieren in keinerlei Berührung. Vor 14 Tagen entstand angeblich beim Brotessen am linken Mundwinkel eine kleine Bißverletzung (Quetschung), die sich im Verlaufe von 8 Tagen zu einer erbsengroßen Geschwulst ausbildete. Sie war schmerzlos, blutete aber leicht. Befund: Am linken Mundwinkel am Übergange in das Lippenrot (Mundschleimhaut) findet sich eine erbsengroße Geschwulst, kugelig rund mit erodierter Oberfläche. Sie ist mit brauner Kruste bedeckt, von elastisch derber Konsistenz,

der Haut mit einem kurzen dünnen Stiele aufsitzend. Der Stiel ist epithelbedeckt. Die Ansatzstelle zeigt keine Entzündungserscheinungen. Die Mandibulardrüsen beiderseits sind bohnengroß, weich, schmerzlos. 15. VII. 1919 Excision mit Ovalärschnitt unter Lokalanästhesie unter Mitnahme gesunder Umgebung. Naht, Verband. Nach 4 Tagen Entfernung der Nähte. Verheilung per primam. Bisher kein Rezidiv.

3. Fall. E. K. Pat. hatte vor 3 Monaten mit Ziegen zu tun. Ungefähr zu dieser Zeit entstand in der rechten Leistenbeuge eine Geschwulst; erst linsengroß, nach Art einer Blutblase; sie wurde dann mehr einer Warze ähnlich und erreichte die Größe einer Nuß. Im Ruhezustand entleerte sie eine wasserhelle Flüssigkeit und blutete bei geringer Berührung stark und andauernd. Vor einem Monat versuchte Pat. die Geschwulst durch Abbinden zu entfernen, es löste sich aber nur ein Teil in Form eines Kugelsegmentes ab. Befund: In der rechten Leistenbeuge, etwa in der Mitte des Poupartschen Bandes, befindet sich eine haselnußgroße erhabene Geschwulst von blauroter Farbe, derbelastischer Konsistenz. Die Oberfläche ist glatt, scharfrandig von Epithel umsäumt, welches den breiten Fuß der Geschwulst manschettenartig umfaßt. Die Geschwulst ist weder spontan, noch auf Druck schmerzhaft, blutet bei Abnahme des Verbandes intensiv. In ihrer Umgebung finden sich keine Entzündungserscheinungen. 15. I. 1920 Excision unter Lokalanästhesie, Naht, Verband. Nach 4 Tagen Heilung per primam.

Von den drei Erkrankten hat der erste durch eigene Beobachtung spontan die Krankheit mit einer tierischen Erkrankung in Verbindung gebracht. Beim zweiten wird jeder solche Konnex mit Sicherheit ausgeschlossen, dagegen der Beginn der Erkrankung mit einem Trauma in Zusammenhang gebracht. In anamnestischer und klinischer Beziehung ist jedenfalls der unter 3. angeführte Fall der interessanteste, da ihm einerseits das traumatische Moment fehlt, obwohl gerade mit Rücksicht auf die Stelle der Geschwulst (in inguine!) ein solches dem sehr intelligenten Pat. zum Bewußtsein gekommen sein müßte, vor allem aber deswegen, weil der Sitz dieser Geschwülste nach allen Autoren an unbekleideten Körperstellen zu finden ist, während in diesem Falle gerade die stets bekleidete und auch sonst vor Traumen gut geschützte Hautpartie oberhalb des Poupartschen Bandes den Tumor trug.

Diese drei auf operativem Wege erhaltenen Geschwülste wurden nach den gebräuchlichen Methoden histologisch untersucht. Dabei entsprach das von Fall 2 herstammende Präparat am meisten den zahlreich in der Literatur vorhandenen Beschreibungen und soll daher zuerst behandelt werden.

Fall 2. Der Durchschnitt durch die unregelmäßig gestaltete erbsengroße, mittels eines Stieles mit der Haut zusammenhängende Geschwulst ergibt ungezwungen eine Einteilung in drei Regionen, wie sie bereits Bennecke bei seinen Fällen gefunden hat: a) die eigentliche der Haut aufsitzende Geschwulst, b) ein sehr schmaler Stiel, c) ein in der Cutis der Haut selbst liegender, zur Geschwulst in Beziehung stehender Anteil. Der letztgenannte Abschnitt, der „Fuß" Benneckes, zeigt, ohne regelmäßige Begrenzung gegenüber der normalen Haut aufzuweisen, nur strichweise Zellanhäufungen zwischen größeren Bindegewebsbündeln, meist entlang der Gefäße. Diese Infiltrate bestehen teilweise aus leukocytären Elementen, teilweise aus gewucherten spindelförmigen Bindegewebszellen. Eine irgendwie besondere Beteiligung von Plasmazellen ist in diesem Falle nicht zu konstatieren. Im Stiele beherrschen die gewucherten Bindegewebszellen das Bild, die hier der Länge nach parallel ausgerichtet in der ganzen Breite den Stiel passieren. Leukocytäre Elemente treten hier stark in den Hintergrund.



Im Bereiche dieses Stieles zeigt das Epithellager eine außerordentliche Verbreiterung, so daß breite Epithelpolster in die Tiefe führen und stellenweise die Einsenkung über dem Stiel völlig überbrücken. Diese Verdickung betrifft ziemlich gleichmäßig alle Epidermisschichten. Die Epithelverdickung setzt sich, wie gleich vorweggenommen werden soll, noch eine Strecke weit auf die eigentliche Geschwulst fort, um sich allmählich zu verdünnen, bis sie sich auf der Kuppe des Tumors (an der Erosionsstelle) ganz verliert. Der eigentliche Tumor zeigt besonders in den tiefen Partien dort, wo der Stiel eintritt, ein scheinbar ganz regelloses Kerngewimmel, das zunächst den Eindruck einer sarkomatösen Bildung macht; bei näherem Zusehen erkennt man die Zusammensetzung zum überwiegenden Teil aus gewucherten Bindegewebszellen, zwischen denen hier spärliche Leukocyten eingestreut sind. In dieser Masse von spindelförmigen blassen Kernen finden sich kleine Lumina, die von einer einzelligen Lage spindelförmiger Zellen ausgekleidet und deutlich als quer- und längsgetroffene Gefäßchen zu erkennen sind. Immerhin ist ihre Zahl in den tieferen Partien im Verhältnisse zur Masse des Tumors keine besonders auffallende. Je mehr wir nun aus der Tiefe gegen die Oberfläche vorschreiten, desto mehr nehmen die gewucherten Bindegewebszellen an Zahl ab, desto mehr nehmen leukocytäre Elemente (fast durchwegs polynucleäre Leukocyten) zu und desto häufiger und weiter werden die geschilderten Gefäßchen. Diese Veränderungen gehen gegen die Oberfläche hin so gleichmäßig vor sich, daß sich eine weitere Beschreibung erübrigt. Wir finden schließlich unterhalb der Kuppe des Tumors ein ganz eigenartiges Gewebe, ausgezeichnet durch zahlreiche weitere und engere mit regelrechter einfacher Endothelschicht ausgekleidete Kanäle, die schon der Inhalt stellenweise unzweifelhaft als Blutgefäße erkennen läßt; dazwischen liegen Balken eines noch immer relativ zellreichen Gewebes, das aus gewucherten Bindegewebszellen besteht, das aber im Gegensatz zu dem in der Tiefe mit zahlreichen polynucleären Leukocyten durchsetzt ist. Oben auf der Kuppe ist der Tumor von Epithel entblößt und hier liegt ihm eine Kappe auf, die aus Leukocyten, Fibrin, roten Blutkörperchen und massenhaft zerfallenen Zellkernen zusammengesetzt ist und durch die zahlreichen Blutungen scheinbar immer um neue Schichten zunimmt, bis diese Kruste wieder einmal abgestoßen wird. Wie die van-Gieson-Färbung ergibt, fehlt in der obersten Partie dieses Gewebes, das zweifellos als Granulationsgewebe anzusprechen ist, fertiges Bindegewebe fast völlig und zeigt sich erst in gewisser Tiefe spärlich und vereinzelt, um weiterhin gegen die tieferen Partien an Menge zuzunehmen; im Stiel finden sich schon dicke Bündel, die in das Bindegewebe der gesunden Cutis übergehen. Der Verhältnisse des Epithels wurde bereits gedacht.

Die beiden anderen Fälle 1 und 3 unterschieden sich bereits makroskopisch, noch mehr aber mikroskopisch von dem unter 2. beschriebenen dadurch, daß ein eigentlicher Stiel fehlte, die Geschwulst mit breiter Basis gesunder Haut aufsaß.

Was nun die näheren Verhältnisse bei Fall 1 betrifft, so finden wir die Basis der Geschwulst einerseits nach außen hin gekennzeichnet durch die mächtige Verdickung des Epithellagers, besonders dessen Hornschicht, das mit breiten Pfeilern in die Tiefe der Cutis ragt, die Papillen zu langen Zapfen ausziehend, andrerseits im Innern durch ausgedehnte Infiltration der Spalten zwischen den gröberen Bindegewebsbündeln, vorwiegend entlang dem Verlaufe der Gefäße, wobei Plasmazellen die Hauptmasse dieser Infiltrate ausmachen. Die Epidermis, die alle Anzeichen der Acanthose an den Stellen, wo sich das Infiltrat dem Stratum germinativum nähert, in ausgeprägtester Form zur Schau trägt, wird in den Zwischenzellräumen von einzelnen Leukocyten als Weg benützt. Innerhalb dieser



so gegebenen Grenzlinien liegt nun die Masse des Tumors, die, wenn sie auch aus denselben Elementen wie bei 2. aufgebaut ist, doch ein gleichmäßigeres Gepräge trägt, vor allem die geschilderten Differenzen zwischen Oberfläche und Tiefe vermissen läßt. Auch hier wird die Hauptmasse aus gewucherten Bindegewebszellen gebildet, die aber bereits mehr die Anordnung fertigen Gewebes zeigen, vielfach zu Bündeln zusammentreten und zwischen sich fertige Bindegewebsfibrillen in größerer Menge aufweisen. Die leukocytären Elemente treten hier ganz zurück, die immerhin zahlreichen Gefäßchen haben ein mehr entwickelteres Aussehen, da man um die einfache Endothellage herum meist noch einen bindegewebigen Mantel wahrnehmen kann. Nur in der obersten Schicht stoßen wir auf Verhältnisse, die an die bei 2. geschilderten erinnern, nämlich: Vorhandensein reichlicher polynucleärer Leukocyten, Zurücktreten der Bindegewebszellen, zahlreiche Gefäße mit einfacher Endothelauskleidung, die hier stellenweise strotzend mit Blutkörperchen gefüllt sind. Auch hier treffen wir zu oberst auf der Kuppe eine Erosion, die eine Kruste aus Leukocyten, Fibrin und Kerntrümmern trägt.

Ein noch vorgeschritteneres Stadium, wenn dieser Ausdruck hier gestattet ist, zeigt das Präparat von Fall 3, bei dem der Tumor ebenfalls mit breiter Fläche auf der Haut aufsitzt. Auch hier finden wir an der Basis dichte Infiltrate, vorwiegend aus Plasmazellen zusammengesetzt. Das Geschwulstgewebe selbst ist zunächst viel zellärmer als die unter 2. und 1. beschriebenen Formen. Die zahlreichen neugebildeten Gefäße, mit deutlicher endothelialer und bindegewebiger Wand versehen, durchziehen das Gewebe nach allen Richtungen und weisen meist ein deutliches, häufig von roten Blutkörperchen erfülltes Lumen auf. Als auffälligstes Merkmal aber tritt uns reichliche Bindegewebsbildung entgegen, das stellenweise als breite Balken weit in den Tumor hineinreicht. Ebenso ist zwischen diesen Balken Neubildung von Bindegewebsfibrillen zu beobachten, die ein Netzwerk bilden, das scheinbar durch ödematöse Durchtränkung ein grobmaschiges Aussehen gewinnt. In seinen Maschenräumen finden sich überall gleichmäßig verteilt gelapptkernige Leukocyten, vorwiegend jedoch Plasmazellen. Die in den beiden vorhergeschilderten Fällen zahlreichen gewucherten Bindegewebszellen treten hier ganz in den Hintergrund, während sich die Verdickung und Verbreiterung der Epithelschicht mehr oder weniger über den ganzen Tumor ausdehnt. Die von Bennecke gefundenen Gefäßveränderungen (Intimawucherungen bis zur Obliteration) in Arterien und Venen am Rande der Geschwulstwurzel, auf welche dieser Autor großes Gewicht legt, konnte in keinem unserer Fälle festgestellt werden.

Die angeführten histologischen Befunde entsprechen somit vollkommen den zahlreichen Schilderungen, die von den verschiedensten Autoren über diese Geschwulst geliefert wurden, so daß an der Identität nicht zu zweifeln ist. Auch die hier festgelegten Befunde lassen kaum eine andere Deutung zu, als daß es sich um ein Granulationsgewebe handelt, das sich in Form eines kleinen Tumors über das Niveau der Haut erhebt und durch ausgebreitete Gefäßneubildung ein eigentümliches Gepräge erhält. Dazu kommt, daß die drei untersuchten Tumoren in der Reihenfolge ihrer Schilderung ganz evident den Eindruck des Nacheinander im pathologischen Geschehen machen, derart, daß der zuletzt behandelte ein weiter vorgeschrittenes, vielleicht die Tendenz zur Ausheilung zeigendes Stadium repräsentiert. Übrigens beschreibt auch Schridde in seiner Arbeit, daß sich die Krankheit in zweierlei

Formen äußert, in einem sehr akuten Entzündungsprozeß und in einer mehr chronischen Form. Es kommt als unterstützend dazu, daß der Tumor bei Fall 2 erst 14 Tage bestand und plötzlich aufgetreten sein soll, während er bei Fall 1 ein Alter von 3 Jahren, bei 3 ein solches von 3 Monaten aufwies.

Weiterhin wurde versucht, der Ätiologie nachzugehen, insbesondere mit Rücksicht auf die aufsehenerregenden Befunde Schriddes. Schridde hat bei dem von ihm beobachteten Falle, der histologisch völlig mit den Formen der tropischen Granulome übereinstimmte, eine Protozoeninfektion als Ursache angenommen, da er eigentümliche Einschlußgebilde fand, die er als Parasiten deutete. Wir haben nun unsere Präparate daraufhin untersucht, und die wohl zu diesem Zwecke am besten geeignete Eisenhämatoxylinfärbung verwendet. Trotz sorgfältigster Durchmusterung haben wir in keinem der drei Präparate Gebilde gesehen, die auch nur entfernte Übereinstimmung mit Protozoen gezeigt hätten. Der Einwurf, den Schridde selbst in seiner Arbeit macht, daß die Protozoen früher nicht gesehen wurden, da immer nur ältere Krankheitsstadien zur Untersuchung kamen, trifft bei unserem Fall 2, der nur 14 Tage alt war, gewiß nicht zu.

Eine bakteriologische Untersuchung wurde ebenfalls bei Fall 2, sowie auch bei Fall 3 vorgenommen. Bei 2. konnten leicht Kokken vom Typus des Staphylococcus pyogenes aureus gezüchtet werden, die an der menschlichen Haut (Selbstversuche) nur eine leichte lokale Reaktion auslösten. Bei Fall 3 wurde sofort nach der Exstirpation eine exakte bakteriologische Untersuchung eines aseptisch excidierten Teiles der Geschwulst durchgeführt (steriles Zerreiben im Mörser, Gelatineplattenverdünnung, Bouillonkultur usw.), wobei sich als Resultat ein Staphylococcus albus in Reinkultur ergab, der sich kulturell kaum von anderen Staphylokokken unterschied. Die nähere Untersuchung dieses Kokkus zeigte keinerlei Tierpathogenität (cutan sowie subcutan bei Kaninchen und Meerschweinchen ohne Absceßbildung oder sonstige krankhafte Veränderungen). Die Virulenzprüfung nach Kasahara (Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. **72**. 1914) durch intracutane Injektion von 0,2 ccm einer Bouillonkultur in die Haut des Meerschweinchens ergab zwar eine geringe Pustelbildung, doch unterschied sich diese kaum von der Wirkung anderer von der Haut des Menschen gezüchteter Staphylokokken bei gleicher Methodik. Dazu kommt, daß der Stamm jede hämolytische Einwirkung vermissen ließ, so daß man ihn wohl mit Recht als avirulent ansehen muß.

Viel wichtiger als diese negativen bakteriologischen Befunde erscheint uns aber der Umstand, daß auch der histologische Befund jede Einnistung von für unsere Methodik sichtbaren Mikroorganismen vermissen ließ. Wir haben von allen drei Tumoren Schnitte nach den üblichen



Bakterienfärbungsmethoden (Gram, Methylenblau, Giemsa) angefertigt und untersucht und konnten in keinem Falle im Bereiche des Tumorgewebes Mikroorganismen feststellen. Erst in der Kruste, die oberflächlich aufsaß, fanden sich hie und da Kokken, die aber schon durch ihre Verteilung keinen Zweifel an ihrem nur zufälligen Vorhandensein aufkommen ließen. Daß sich auch in keinem Falle die vorwiegend von französischen Autoren beschriebenen „Amas muriformes" fanden, sei, da sie für die Pathogenese unserer Krankheit nur mehr historischen Wert haben und für Zelldegenerationsprodukte angesehen werden, nur nebenbei erwähnt.

Wir kommen somit auf Grund der vorstehend geschilderten Befunde zu folgenden Schlüssen:

1. Das Granuloma pediculatum benignum (Frédéric) s. Granuloma teleangiectaticum (Kuttner, Bennecke), das im medizinischen Sprachgebrauche gewöhnlich als „Botryomykose" bezeichnet wird, obwohl sich diese Bezeichnung als auf falscher Annahme beruhend erwiesen hat, ist keine seltene Erkrankung. Es stellt ein entzündliches Granulationsgewebe dar, das sich einerseits durch seine tumorartige Form, andererseits durch die Neubildung auffallend zahlreicher Blutgefäße von den üblichen Formen von Granulationsgewebe unterscheidet.

2. Für die Annahme Konjetznys, daß es sich um eigentümlich proliferierende Angiome handelt, besteht kein Anhaltspunkt, da sich die Gefäße durchwegs als neugebildet erweisen und an geeignetem Material der Bildungsgang gut zu verfolgen ist.

3. Ätiologisch ist die Krankheit vollkommen unklar, da weder die Protozoen Schriddes, noch die von vielen Autoren angenommenen Staphylokokken damit in einem ursächlichen Zusammenhang stehen können, und endlich auch die anamnestischen Angaben der Erkrankten in dieser Richtung keinerlei Schlüsse gestatten.

Literatur.

Baracz, Wien. klin. Wochenschr. 1901, H. 14. — Frédéric, Dtsch. med. Wochenschr. 1904, H. 15. — Küttner, Beitr. z. klin. Chir. 47. — Bennecke, Münch. med. Wochenschr. 1906, H. 32. — Schridde, Dtsch. med. Wochenschr. 1912, H. 5. — Konjetzny, Münch. med. Wochenschr. 1912, H. 41. — Henck, Ref. Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. 54. 1912.



Über die Entstehung der schwarzen Pigmentierung beim Melanismus der Schmetterlinge im Hinblick auf die Pigmentforschung am Menschen.

Von

Prof. Dr. med. **K. Hasebroek** (Hamburg).

Mit 10 Textabbildungen.

Der Melanismus der Schmetterlinge ist eine höchst eigenartige Erscheinung. Man versteht darunter im engeren Sinne das Auftreten einer Schwärzung des Falterkleides bei dem einen oder anderen Individuum der Art gegenüber dem bis dahin hellgefärbten der übrigen Tiere.

Dieses Auftreten des Melanismus erfolgt meistens ganz unvermittelt, sei es, daß ein solches geschwärztes Exemplar als Freilandtier von einem Sammler zufällig erbeutet wird, sei es, daß bei der künstlichen Aufzucht aus einem Eigelege der hellen „Stammform" ein Exemplar als vereinzelte „aberrative" melanistische Form aus der im übrigen normalen Nachkommenschaft herausspringt. Im letzten Fall haben wir also etwas ganz Ähnliches vor uns, wie wenn in der Pflanzenwelt bei der Aussaat z. B. einer weiß blühenden Levkoie auf dem weißen Blumenbeet plötzlich eine einzige rote Blüte als „Mutation" erscheint.

Dieser aberrative Melanismus der Schmetterlinge wird seit längerem mit großem Interesse biologisch verfolgt, da sein Auftreten offenbar mit den neuzeitlichen Bedingungen der rapiden Zunahme von Industrie und Großstadt zusammenhängt. Das bekannteste Beispiel ist die Nonne (Lymantria monacha L.), die, früher hell und weißgescheckt, seit den 90er Jahren des vorigen Jahrhunderts in den Großstädten und deren Umgebung in tief geschwärztem Gewande erscheint.

Der Melanismus trat zuerst Mitte vorigen Jahrhunderts in England auf, hat sich seitdem auch in Deutschland entwickelt und ist hier jetzt so sehr verbreitet — speziell im Industriegebiet der Rheinlande und Westphalens, der „dark country" der englischen Entomologen —, daß schon vielfach die ursprüngliche hellere Stammform verdrängt worden ist.

Wir befinden uns hier wie man sieht, im Brennpunkt descendenztheoretischer Fragen nach der Möglichkeit der Entstehung einer neuen Rasse aus einer gelegentlich auftretenden Abart der bestehenden Form infolge äußerer Bedingungen, sei es direkt im Lamarckschen Sinne, sei es indirekt durch sekundäre Auslese in Darwinscher Auffassung.



Im vorliegenden Falle handelt es sich um Vorgänge einer schwarzen Pigmentierung in den Schmetterlingsschuppen, also in epithelialen Gebilden, wie wir sie im Prinzip nicht anders auch bei höheren Tieren und beim Menschen vor uns haben. Speziell hat das menschliche Haar, obgleich es ein komplizierteres Gebilde ist, ganz analog wie die Schmetterlingsschuppe einen in der Tiefe vorhandenen Wurzelbalg mit Papille, von wo aus es sich nach oben vorschiebt, und von wo aus zugleich der Anstoß zur Pigmentierung erfolgt. Da andererseits anzunehmen ist, daß für die Pigmente in der organischen Natur bei der Gleichheit der elementaren Grundstoffe auch im chemischen Werdegang große Übereinstimmung bei niederen und höheren Tieren herrscht, so schien es mir nicht unangebracht zu sein, in dieser dem Dermatologen und Zellhistologen Unna gewidmeten Festschrift in kurzen Umrissen das Ergebnis einer Untersuchung mitzuteilen, bei der die Entstehung einer stärksten schwarzen Pigmentierung und deren Ausbreitung bis in die Zellgebilde von Flügelschuppen und Haaren beim Schmetterling verfolgt werden konnte. Vielleicht kann aus der gewonnenen Übersichtlichkeit unseres Objektes manche Anregung auch für die Pigmentforschung am Menschen — eines der schwierigsten Probleme — gewonnen werden.

Hinzu kommt noch eins: Es weist nämlich Vieles darauf hin, daß die treibende Ursache der schwarzen Pigmentausfärbung im „Melanismus" in irgendwelcher Veränderung des Sauerstoffbetriebes des Zellstoffwechsels zu suchen ist[1]). Es erscheint mir daher nicht unmöglich, daß das Problem unseres Melanismus auch den Forschungsmethoden Unnas über die Sauerstofforte der Zelle unterstellt werden und in seiner Bearbeitung von dieser Seite aus befruchtet werden könnte.

Nun zum Gegenstand selbst. In Frage kommt der bei Hamburg 1904 aufgetretene totale Melanismus eines Nachtfalters, Cymatophora or F. ab. albingensis Warn.[2]). Hier haben wir eine absolute Umfärbung eines grauen Tieres in ein so tief sammetschwarzes vor uns, daß sogar die der Art charakteristischen Zeichnungselemente völlig ausgelöscht werden. Selbst die sich meistens erhaltenden punktförmigen weißen Makel können in der melanistischen Unterform albingo-subcaeca Bunge in Schwarz aufgehen (Abb. 1 und 2).

Untersucht man die mittels eines Pinsels von der Flügelmembran

---

[1]) Hasebroek, Über die Entstehung des neuzeitlichen Melanismus der Schmetterlinge und die Bedeutung der Hamburger Formen für deren Ergründung. Zool. Jahrbücher Abt. Systematik 37. 1914, und: Ein neuer Nachweis des Großstadt-Melanismus der Schmetterlinge in Hamburg. Zool. Jahrbücher, Abt. allgem. Zool. und Physiol. 37. 1919.

[2]) Hasebroek, Die morphologische Entwicklung des Melanismus der Hamburger Eulenform Cym. or ab. albingensis. Zool. Jahrbücher, Abt. allg. Zool. u. Physiol. 36, Heft 3. 1918.



abgestreiften isolierten Schuppen eines solchen Falters und vergleicht sie mit denen eines hellen Normaltieres, so findet man eine tiefere Schwärzung der Längsriefeln und vor allem des Längsmittelstrahles (Abb. 3 und 4).

In diesem Mittelstrahl haben wir den wichtigsten Teil der Schuppe für die Pigmentierung vor uns, denn er beherrscht das Bild hinsichtlich der Schwärzung: er entspringt aus dem Wurzelfortsatz der Schuppe und zieht sich bis nahe an die gezackte Schuppenkrone heran. Er löst sich bei stärkerer Vergrößerung in einen bräunlich glänzenden Streifen auf, der körnige Bildung, wie man es von Pigmentniederschlägen kennt, aufweist.



Abb. 1. Cym. or ab. albingensis. (Nat. Gr.)



Abb. 2. Cym. or ab. albingo-subcaeca. (Nat. Gr.)

Am schärfsten hervortretend sieht man diese Pigmentstreifung bei den feinen Haarschuppen, die durch ihre Schmalheit, sei es tatsächlich oder optisch veranlaßt, die Pigmentierung im Bilde konzentrieren.

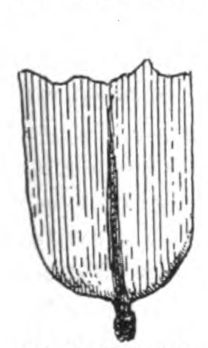


Abb. 3. Melanistische Schuppe. (Vergr. 600 fach.)

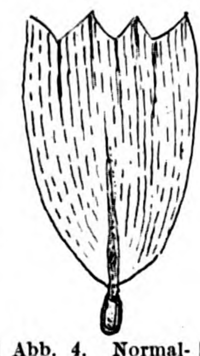


Abb. 4. Normalschuppe. (Vergr. 600 fach.)



Abb. 5. Hauptadern und Schuppenbälge v. melanist. Flügel. (Vergr. 220 fach.)

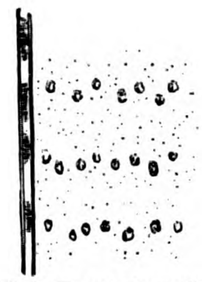


Abb. 6. Hauptader u. Schuppenbälge v. normalen hellgrauen Flügel. (Vergr. 220 f.)

Da an der Schmetterlingsschuppe eine dem Längsmittelstrahl entsprechende kanalartige Anlage zwischen oberer und unterer Schuppenlamelle besteht, so darf man annehmen, daß das Pigmentsubstrat von der Wurzel her eindringt, um sich auf- und seitwärts in der Schuppe zu verbreiten. Die hellere Vergleichsschuppe (Abb. 4), welche viel pigmentärmer ist, zeigt in ihrer stärkeren Transparenz diese Art der Verbreitung des Pigmentes von der Wurzel nach der Krone zu besonders klar und übersichtlich.

Von der Flügelmembran, auf der nach der Abstreifung der Schuppen die Schuppenbälge in zierlichen parallelen Reihen stehengeblieben sind, erhält man die Bilder Abb. 5 und 6.

Man sieht, daß die napfähnlichen Bälge beim melanistischen Tier als tiefbraun umrissene, glänzende Gebilde hervortreten,

während sie beim Normaltier nur als undeutliche helle Kreise mit lichtbrechenden Konturen erscheinen. Die beim melanistischen Präparat in Abb. 5 sichtbaren unregelmäßig begrenzten dunklen Bänder haben, da sie bei stärkerer Vergrößerung (600fach) verschwinden, wahrscheinlich nichts mit Pigmentierung zu tun, sondern sind wohl nur als Reflexerscheinungen der stark pigmenthaltigen Schuppenbälge an der nicht völlig ebenen Flügelmembran aufzufassen. Auch sonst sind bei den Schmetterlingen die aus Chitin bestehenden Flügelmembranen an sich ungefärbt.

Das bis hierher am trockenen Falterflügel gewonnene Resultat ist also: ein lediglich quantitatives Überwiegen des Pigmentes in Schuppenbalgdepots und Schuppen. Qualitativ ist die strukturelle Ausbildung der Gewebselemente nirgends verändert. Von irgendwelcher Degeneration ist nichts zu bemerken.

Außerordentlich interessant ist nun das zeitliche Verhalten der schwarzen Ausfärbung, das während der Entwicklung des Flügels in der Puppe verfolgt werden konnte:

Ich war durch frühere lokal-faunistische Untersuchungen in der Lage, über annähernd rassereines melanistisches Material zu verfügen. Dies ist Vorbedingung, denn den Puppen selbst kann man es nicht ansehen, ob sie melanistische oder normale Falter enthalten.

Ich konstatierte zunächst die auffallende Tatsache, daß bis zirka 24 Stunden vor dem Schlüpfen des Falters der Flügel in der Puppe noch nicht schwarz ist; er ist vielmehr in einem gewissen Vorstadium gelblich-weiß gegenüber dem rein-weiß eines nicht melanistischen Flügels in demselben Vorstadium. Also nur im allerletzten Stadium vor dem Ausschlüpfen des Falters findet man beim Öffnen der Puppe den Flügel in bekannter zierlicher Weise en miniature in seinem definitiven Sammetschwarz vor. An diesem bereits fertig schwarz ausgefärbten Puppenflügel zeigen Schuppen und Schuppenbälge die gleichen Verhältnisse des Pigmentreichtums, wie ich sie am ausgewachsenen Flügel des entwickelten Tieres oben beschrieben habe.

Es kam also darauf an, das Vorstadium des gelblich-weißen Albingensisflügel zu treffen und mit dem entsprechenden rein-weißen des Normaltieres zu vergleichen. Die Präparate fertigt man in der Weise an, daß man nach Umschneidung mit einer scharfen Lanzette den Puppenflügel mit feiner Pinzette faßt, ihn an der Wurzel mit der Scheere abschneidet und mit einem Tropfen Glycerin unter einem Deckglase auf den Objektträger bringt.

In diesem weißen Vorstadium ist die Untersuchung bei durchfallenden Licht bis zu den stärkeren Vergrößerungen möglich, schon ein Hinweis darauf, daß die Pigmentierung in diesem Vorstadium die Schuppen



selbst noch unberührt gelassen hat. Dies bestätigte sich dadurch, daß beim Zerquetschen eines weißen Puppenflügels erhaltenes Schuppenmaterial keine pigmentierten, sondern nur gleichmäßig hell diaphane Schuppen mit schwacher Riefelung, ohne nennenswerte Abgrenzung eines Mittelstrahles, lieferte.

Die Einstellung auf ein Feld zwischen 2 Hauptadern des gelblich-weißen Puppenflügels ergab die Bilder Abb. 7 und 8:

Von den hellbräunlich transparent sich abhebenden Hauptadern laufen dichte schwarze Querzüge von einer Ader zur andern, die an den Adergrenzen büschelförmig verstärkt, sich nach der Mitte des Zwischenaderraumes verjüngen, um hier mit ihren Endverzweigungen vielfach zusammentreffen. Durch die Verjüngung entsteht trotz der größeren Dichte des Geflechtes zwischen je 2 Hauptadern eine hellere Längszone,



Abb. 7. Zwisch. 2 Hauptadern gelegen. Feld vom melanistischen Flügel. (Vergr. 97 fach.)





Abb. 8. Zwischen 2 Hauptadern gelegenes Feld v. normalen Flügel. (Vgr. 97 fach.)

Abb. 9. Querzüge mit Pigmentschollen mit anliegenden noch unpigmentierten Schuppen. (Vergr. 600 fach.)

die das Licht stärker durchfallen läßt. Melanistischer und Normalflügel unterscheiden sich voneinander durch die Breite und Intensität der Büschel und Dichte der Querzüge. Bei weiterer Vergrößerung (600 fach) löst sich an lichten Stellen das dichtere Geflecht des melanistischen Flügels in Züge von bräunlich glänzenden Pigmentdepots auf, und man erkennt bei wechselnden Tiefeneinstellungen des Präparates, daß alles von transparenten unpigmentierten Schuppen überlagert ist, deren Elemente sich nur durch partielle zarte Riefelungen und vereinzelte typische Konturen von Krone und Wurzelfortsatz verraten. Die Wurzelfortsätze liegen zum Teil den Pigmentdepots so unmittelbar an, daß man sie als mit ihnen verbunden ansehen muß. An den Schuppen sieht man nur vereinzelt einen Längsstrahl von der Wurzel zur Krone ziehen (Abb. 9).

Am nicht melanistischen Vergleichsflügel findet man ein entsprechendes Gewirr von hell-lichtbrechenden Netzlinien. Pigment zeigt sich nur in vereinzelten spärlichen körnigen Gebilden. An Schuppenelementen sind nur wenige zarte Parallelstrichlungen, die wohl Riefeln entsprechen, zu sehen. Wurzelfortsätze sind überhaupt nicht deutlich auffindbar.



Mehrere Tatsachen sind es, die diesen Ergebnissen am sich entwickelnden Puppenflügel auch für die Pigmentforschung am Menschen eine gewisse Bedeutung geben können.

1. Zunächst die prinzipielle Tatsache, daß bei makroskopisch noch fehlender Schwärzung mikroskopisch bei durchfallendem Licht schon eine stärkste Pigmentanreicherung angetroffen werden kann. Der Grund liegt darin, daß im weißen Vorstadium des Flügels die alles überlagernden, noch nicht vom Pigment erreichten Schuppen bei auffallendem Licht, wie es für die makroskopische Betrachtung in Frage kommt, durch totale Reflexion ein Weiß erzeugen, das die darunterliegenden schwarzen Pigmentzüge höchstens als eine gelbliche Nuance durchschimmern läßt. Es ist also bei dieser Art Entwicklung in der Tiefe schon alles bis auf die letzte Ausfärbung der Oberflächenzellenelemente angelegt und vorbereitet, um erst im letzten Puppenstadium in allerkürzester Zeit die ganze Flügeloberfläche mit tiefstem Schwarz zu überziehen.

2. Eine zweite für die Pigmentforschung wohl überhaupt bemerkenswerte Tatsache ist die Feststellung, daß das Pigment selbst noch nirgends in der Hämolymphe der Hauptadern, die die Körperflüssigkeit enthalten, angetroffen wird, sondern sich erst bei dem Abgang der Querzüge in das Gewebe bildet. Hierfür spricht die lange Reihe der Schwärzungsbündel in Abb. 7, die sich den Adergrenzen entlang ziehen, und zwar gleichmäßig auf beiden Seiten der an sich hell transparenten Hauptadern. So ergibt sich von selbst ein doppelseitiges Entgegenwandern der Pigmentierung von den Adern aus nach der Längsmittelzone der Zwischenaderräume. Es handelt sich somit offenbar um ein zeitliches Vordringen der Schwärzung. Es ist höchst interessant, daß dieses Entgegenwandern in einer in der Natur beobachteten Unterform des melanistischen Falters, nämlich in der schönen ab. albingoradiata Bunge auch am vollentwickelten Tier zum Ausdruck kommen kann (Abb. 10).

Da dieses Tier bisher nur in einigen wenigen Exemplaren bei der künstlichen Zimmerzucht erzielt worden ist, so kann es wohl als Typ einer Art Frühgeburt betrachtet werden. Jedenfalls kann dieses auffallende, durch Pigmentierung erzeugte Formenkleid auf diese Weise mühelos rein entwicklungsmechanisch gedeutet werden, an sich schon ein beachtenswertes Forschungsresultat gegenüber der Annahme, daß es sich hier um eine „Mutation" im strengsten Sinne, d. h. aus lediglich inneren Gründen einer Keimvariation handeln müßte.

3. Der Umstand, daß bei noch pigmentfreiem Inhalt der Hauptadern, also bei pigmentfreier Körperflüssigkeit im allgemeinen, die Pigmentierung erst unmittelbar an der Aderbegrenzung in starken Büscheln sich absetzt, spricht für den Vorgang einer chemischen



Ausfällung durch Kontaktniederschlag bei der Berührung der Hämolymphe mit den Gewebspartien, soweit sie in einem gewissen Zeitmoment reaktionsbereit sind. Die Örter der Ausfällung können, da die Flügelmembranen frei bleiben, nur die Schuppenbälge sein, die, wie man sich dessen erinnern muß, auf dem Puppenflügel auf einen kleinen Raum durch die Faltung der Membranen zusammengeschoben sind unter dichtester Anhäufung an den Adergrenzen. Das nächstliegende ist daher, daß es sich in der melanistischen Pigmentierung um eine biologisch im Stoffwechsel veranlaßte Gesamtänderung der Körpergewebe handelt, die durch veränderte chemische Bedingungen das in den Geweben präformierte Pigment, resp. dessen Komponente, in höchst gesteigerter Weise zunächst in den pigment-disponierten Schuppenbalgzellen nach Art katalytischer Vorgänge zur Ausfällung gelangen läßt. Und hier wäre es, wo in weiterer Forschung die Prüfung auf den Einfluß von reduzierenden oder oxydierenden Substanzen auf den Grad der Ausfällung einzusetzen hätte, derart, daß man am normalen nicht melanistischen Puppenflügel die Vorgänge verfolgte. Als Vergleichsobjekt würde in ausgezeichneter Weise der zweite Flügel desselben Falters dienen können.



Abb. 10. Cym. or ab. albingoradiata. (Nat. Größe.)

4. Auch das nähere Verhältnis der Pigmentdepots in den Schuppenbälgen zu der definitiven Ausfärbung der Schuppen als Schlußakt der Entwicklung des Flügels dürfte Interesse für die Erforschung gewisser analoger Vorgänge der Pigmentierung am tierischen und menschlichen Haar haben. Es müßte sich nämlich am übersichtlichen Objekt des Puppenflügels, bei dem die Vorgänge zudem relativ rasch verlaufen (vielleicht viel rascher als wir denken), feststellen lassen, ob der Übergang des Pigmentes aus dem Balgdepot in die Schuppe auf mechanischem Transport beruht, oder ob eine über die Schuppen sich erstreckende Neuausfällung vorliegt. Soviel ich weiß, handelt es sich beim menschlichen Haar um ähnliche Fragen, ob eine Wanderung des Pigmentes oder eine biologische Produktion von seiten der Haarzellen vorliegt. Vielleicht könnten für eine neuerdings vertretene Ansicht[1]), daß am Haar die Pigmentkörper durch eine regelrechte Säfteströmung mechanisch aufsteigen, am Puppenflügel entscheidende vergleichend biologische Grundlagen beigebracht werden.

[1]) Nach Gust. Fritsch, zit. in Naturwissensch. Wochenschr. **15**, Nr. 36. 1916 (neue Folge).

Auftreten universeller Dermatitis nach Silbersalvarsannatrium.

Von

Prof. Dr. **L. Hauck.**

(Aus der Hautabteilung der Medizinischen Klinik Erlangen [Direktor: Geh. Hofrat Prof. Dr. Penzoldt].)

Bevor Kolle vor kurzem sein Silbersalvarsannatrium allgemeiner ärztlicher Verwendung freigab, hatte er das Präparat erst 2 Jahre lang in zahlreichen Kliniken und größeren Krankenanstalten durch ausgedehnte Versuche hinsichtlich seiner therapeutischen wie auch seiner eventuell den Organismus schädigenden Wirkung genau erproben lassen. Wenn auch die Zeit natürlich noch zu kurz ist, um ein abschließendes Urteil über den Wert des Silbersalvarsans als Antisyphiliticum — insbesondere betreffs einer Dauerwirkung — abgeben zu können, so sprechen sich doch alle Ärzte, welche das neue Mittel längere Zeit und an zahlreichen Fällen angewendet haben, dahin aus, daß die mit demselben erzielten therapeutischen Resultate als vorzüglich bezeichnet werden dürfen und einige Autoren erklären das Silbersalvarsan für das wirksamste der bisher zur Verfügung stehenden Salvarsanpräparate, welches in seiner Wirkung selbst das Altsalvarsan noch übertreffe. Fast allgemein geht die Ansicht dahin, daß das am meisten gebrauchte und wegen der einfachen Applikationsmethode so beliebte Neosalvarsan von dem Silbersalvarsan an Wirksamkeit übertroffen wird. Für den Wert eines Arzneimittels ist nun aber nicht nur dessen therapeutische Wirkung bestimmend, sondern als ebenso wichtiger Faktor in der Beurteilung müssen auch seine eventuellen Nebenerscheinungen und Schädigungen noch in Betracht gezogen werden.

Nachdem beim Silbersalvarsan infolge der geringeren Dosierung kleinere Arsenmengen zur Verwendung gelangen als bei den bisher gebräuchlichen Salvarsanpräparaten, war entsprechend auch den an Tierversuchen gewonnenen Erfahrungen zu erwarten, daß bei diesem Mittel toxische Schädigungen nur in geringem Grade in Erscheinung treten würden. Aus den bis jetzt vorliegenden Veröffentlichungen scheint denn auch hervorzugehen, daß das Silbersalvarsannatrium im großen ganzen vom Körper gut vertragen wird und schwerere Schädigungen nicht allzu häufig zur Beobachtung kommen. So wird von

einzelnen Autoren hervorgehoben, daß sie selbst nach ein- bis mehreren tausend Injektionen überhaupt keine nennenswerten unangenehmen Folgeerscheinungen hätten feststellen können. Galewsky z. B. betont ausdrücklich, daß er bei keinem Salvarsanpräparat so wenig Nebenwirkungen gesehen habe wie beim Silbersalvarsan. Andere Mitteilungen lauten freilich nicht so optimistisch und es liegen auch bereits Veröffentlichungen über 3 Todesfälle nach Silbersalvarsan vor (Riecke, W. Hoffmann, E. Hoffmann).

Bei Durchsicht der Silbersalvarsanliteratur fällt nun auf, daß gegenüber den bisher gebräuchlichen Salvarsanpräparaten bei Silbersalvarsan häufigeres Auftreten von Hauterscheinungen erwähnt wird, welche entweder in Form von meist rasch wieder vorübergehenden und das Befinden kaum wesentlich beeinflussenden Exanthemen oder auch schwerer verlaufender Dermatitiden zur Beobachtung kamen. Wenn auch letztere Erkrankung bei geeigneter Pflege und Behandlung meist nach Verlauf mehrerer Wochen zu völliger Ausheilung kommt, so bedingt dieselbe doch ein mehrwöchiges schweres Krankenlager und ruft eine derartig schwere Störung des Allgemeinbefindens hervor, daß sie als eine äußerst unangenehme Komplikation aufgefaßt werden muß. Nun ist ja universelle Dermatitis keine seltene Folgeerscheinung der Salvarsantherapie. Nach allen Salvarsanpräparaten sind Fälle von Dermatitis beobachtet worden und die Literatur darüber ist ziemlich beträchtlich angewachsen. Es hat den Anschein, als ob dieselben ebenso wie die Quecksilber-Dermatitiden besonders im Laufe der letzten Jahre eine auffällige Häufung erfahren haben, und mag eine geringere Widerstandsfähigkeit der Haut infolge der langjährigen, dauernden Unterernährung die Schuld daran tragen. Aber abgesehen von diesem, das Entstehen universeller Dermatitis vielleicht begünstigenden Moment gewinnt man doch den Eindruck, als ob gerade das Silbersalvarsan im Vergleich zu den anderen Salvarsanpräparaten ganz besonders häufig zum Auftreten von Exanthemen und Dermatitiden Veranlassung biete. Dieser Ansicht wird vor allem von Dreyfus Ausdruck verliehen, welcher erwähnt, daß Erscheinungen von seiten der Haut nach Silbersalvarsan auffallend häufig vorkommen. Aber auch sonst mehren sich in der Literatur die Mitteilungen über universelle Dermatitiden nach Silbersalvarsandarreichung. So sind aus der Würzburger Klinik (Zieler, Schönfeld und Birnbaum) 4 solche Fälle berichtet worden und weitere haben Riecke, Dreyfus, Hahn, Gennerich, Kerl, Fabry, Knopf und Sinn sowie Bruck und Sommer mitgeteilt, so daß Veröffentlichungen über insgesamt 14 Fälle bis jetzt vorliegen, welche 7 Frauen und 4 Männer betrafen. Von diesen kamen 9 Fälle nach alleiniger Silbersalvarsanbehandlung zur Beobachtung, während bei den übrigen 5 Fällen Silbersalvarsan mit Sulfoxylat kom-



biniert angewandt worden war. Da auch nach Sulfoxylat allein schon mehrere Erkrankungen an universeller Dermatitis erwähnt werden (Key, Bruck und Sommer), von welchen einer sogar letal endigte (Bruck und Sommer), so ist natürlich schwer zu entscheiden, welchem von beiden Präparaten in diesen 5 Fällen die Schuld an der Dermatitis zugesprochen werden muß.

In unserer Klinik wurden seit Dezember 1918 200 Syphilitiker mit rund 2000 Silbersalvarsaninjektionen behandelt. Während wir bei der Veröffentlichung unserer Erfahrungen an den ersten 60 Fällen darauf hinweisen konnten, daß wir Exantheme oder andere Hauterscheinungen niemals zu Gesicht bekommen hatten, ist im weiteren Verlaufe unserer Silbersalvarsantherapie in diesem Punkte eine Änderung zu verzeichnen, obwohl Technik wie Dosierung ganz genau dieselben geblieben sind. Wir hatten nämlich in letzter Zeit nicht nur häufiger Gelegenheit Exantheme nach Silbersalvarsaninjektionen auftreten zu sehen, sondern beobachteten auch 5 mal universelle Dermatitis, in einem Falle sogar mit tödlichem Ausgang.

In folgendem sei über diese Fälle ausführlicher berichtet, was wohl am besten durch Auszüge aus den Krankengeschichten geschehen kann.

Fall 1. R. Babette, 42 Jahre. Tabes dorsalis. Neuritis optica. Wa.R. +++ Ambulante kombinierte Behandlung mit Silbersalvarsan-Sulfoxylat.

22. IV. 1919	Silbersalvarsan	0,1
25. IV. 1919	Silbersalvarsan	0,1
2. V. 1919	Silbersalvarsan	0,15
6. V. 1919	Silbersalvarsan	0,15
9. V. 1919	Silbersalvarsan	0,2
13. V. 1919	Silbersalvarsan	0,2
16. V. 1919	Sulfoxylat	0,2
23. V. 1919	Sulfoxylat	0,3

Am 26. V. Schüttelfrost. Am 27. V. trat am ganzen Körper ein heftig juckender Ausschlag auf, zu welchem sich in den ersten Tagen des Juni noch Schwellungen an den Extremitäten gesellten. Bei der ersten Untersuchung im Ambulatorium fanden sich an Stamm wie Armen in reichlicher Anordnung circumscripte Herde kleiner stecknadelkopfgroßer Knötchen und Bläschen auf intensiv geröteter Haut, welche sich sehr rasch im Verlaufe weniger Tage über den ganzen Körper ausbreiteten, teilweise konfluierten und an den Füßen mit starker entzündlicher ödematöser Schwellung einhergingen. Da trotz Zinktrockenpinselungen der Zustand sich zusehends von Tag zu Tag verschlimmerte, wurde der Pat. der dringende Rat zu klinischer Behandlung erteilt. Infolge ungünstiger häuslicher Verhältnisse entschloß sie sich jedoch erst am 5. VI. dazu.

5. VI. Befund bei Aufnahme in die Klinik: Mittelgroße Frau in gutem Ernährungszustand. Temperatur 38,5°. Die Haut bietet das Bild einer universellen Erythrodermie. Sie ist diffus intensiv gerötet, infiltriert und fühlt sich sehr trocken an. Knötchen- oder Bläschenbildung treten nicht mehr deutlich hervor. An den Unter- wie Oberschenkeln, den Vorderarmen, im Gesicht wie an den Bauchdecken ist die Haut stark ödematös geschwellt. Besonders Lippen und Augenlider sind dick angeschwollen. Urin frei von Eiweiß und Zucker.

7. VI. Temperatur 39°. Starkes Nässen in den Schenkelbeugen. Sonst Befund unverändert.

8. VI. Temperatur 39°. Nässende Stellen unter den beiden Mammae.

9. VI. Temperatur 39,5°. Starkes Nässen an ausgebreiteten Stellen der Körperhaut. Der Reihenfolge nach wurden behaarter Kopf, Unterschenkel, Arme, Oberschenkel und Bauchdecken davon befallen. Brust und Rücken sind noch frei geblieben. Unter diesem Zustande diffuser nässender Dermatitis leidet Pat. schwer. Sie äußert, das Gefühl zu haben, als ob ihr Körper in Sodalösung liege. Schlaflosigkeit. Einwickeln des Körpers in mit Moronallösung getränkte Tücher.

11. VI. Temperatur 40,2°. Mit Ausnahme des Rückens am ganzen übrigen Körper Nässen. Dasselbe hat am behaarten Kopf, im Gesicht, an den Händen und der Bauchhaut merklich nachgelassen, ist dagegen an Armen und Beinen sowie sich berührenden Hautstellen noch sehr intensiv ausgeprägt. Schwellung im Gesicht beträchtlich zurückgegangen, an Armen und Beinen noch unverändert. Subjektivbefinden besser. Geringe Eiweißtrübung des Urins. Sediment ohne pathologische Bestandteile.

12. VI. Temperatur 39,5°. Schwellung des Gesichts vollständig zurückgegangen. Haut desselben trocken, gespannt und schuppend, teilweise stärkere Krustenbildung. Das Gesicht sieht maskenhaft verändert aus. An den Armen, welche noch beträchtlich geschwollen sind, noch starkes Nässen. Sonst sind überall Nässen wie Schwellung merklich im Zurückgehen begriffen. An den früher nässenden Stellen jetzt starke Krustenbildung und an einzelnen Stellen beginnende Schuppung. Im Urin noch Spuren von Eiweiß. Sediment ohne pathologische Bestandteile. Diazoreaktion negativ. Befund der inneren Organe normal.

14. VI. Temperatur 39,1°. Subjektivbefinden ziemlich gut. Befund sonst unverändert.

16. VI. Temperatur 38,4°. Nässen nur noch an sich berührenden Hautflächen. An Stelle der früheren intensiven Rötung ist jetzt braune Pigmentierung getreten. Arme und Hände noch ödematös geschwollen, Haut stark mit Krusten bedeckt. Auf behaartem Kopf und im Gesicht Krusten- und Schuppenbildung Am Rücken diffuse kleinlamellöse Abschuppung. An Unterschenkeln und Füßen, besonders den Fußsohlen, Oberschenkeln und an der Bauchhaut starke großlamellöse Abschuppung. Über dem Steißbein ein einpfennigstückgroßes aber weit in die Tiefe reichendes Decubitalgeschwür.

23. VI. Temperatur 38,1°. Decubitus vergrößert sich. Auffallend starke Abmagerung, obwohl Pat. reichlich Nahrung zu sich nimmt. Pat. kommt ins Dauerbad.

26. VI. Temperatur 38.5°. Weiterer Decubitus an der linken Ferse.

30. VI. Temperatur 38,3°. Handtellergroßer Decubitus in der Gegend des l. Trochanter major und Sitzbeinknorrens. Schweißdrüsenabscesse in beiden Achselhöhlen. Furunculose am Mons veneris.

2. VII. Haut des Körpers größtenteils wieder von normalem Aussehen. Pat. ist sehr apathisch und schläft viel.

4. VII. Multiple Abscesse in beiden Axillen, am Mons veneris und hinter den Ohren. Intensive stetig fortschreitende Abmagerung.

10. VII. Der ganze Mons veneris ist phlegmonös entzündet. Aus zahlreichen Fisteln entleert sich stinkender Eiter. Pat. verbleibt im Dauerbad.

16. VII. Beginnendes Defluvium capilitii. Die weit in die Tiefe reichenden Decubitalgeschwüre ohne Granulationsbildung und Heilungstendenz. Pat. ist zum Skelett abgemagert.

23. VII. Faustgroßer Absceß der r. Mamma.

10. VIII. Fast völliger Ausfall des Kopfhaares. Urin wieder frei von Eiweiß.



19. IX. Die Decubitusgeschwüre zeigen allmählich Heilungstendenz. Sie sind jetzt gereinigt und lassen gute, frische Granulationsbildung erkennen. Infolge des langen Verweilens im Dauerbad haben sich bei der Pat. starke Beugecontracturen in beiden Kniegelenken entwickelt. Urinbefund wieder ganz normal.

28. IX. Geschwüre deutlich kleiner geworden; weiter gut granulierend. Von jetzt ab langsame aber doch stetige Besserung. Auch wieder allmähliche Gewichtszunahme und Haarwachstum. Durch tägliche aktive wie passive Bewegungen und Auflagen von Sandsäcken konnten die Beugecontracturen vollkommen behoben werden. Während der Rekonvaleszenz fielen wochenlang anhaltende starke, therapeutisch kaum zu beeinflussende profuse Schweiße auf.

Verhalten der Körpertemperatur: Vom 5. bis 21. VI. dauernd Fieber zwischen 39—40°, dann bis 25. VII. subfebrile Temperaturen um 38°. Vom 25. VII. bis 10. IX. wieder höheres Fieber zwischen 38—39°. Von da ab allmählicher Abfall zur Norm.

Am 26. II. 1920 konnte Pat. geheilt aus der Behandlung entlassen werden.

In vorliegendem Falle handelt es sich also um eine an Tabes dorsalis erkrankte 42jährige Patientin, welche innerhalb 1 Monats ambulant 6 Injektionen von Silbersalvarsan (= 0,9) und 2 Sulfoxylat-Spritzen (= 0,5) erhalten hatte. 3 Tage nach der letzten Sulfoxylatinjektion entwickelte sich unter Schüttelfrost an Stamm und Armen ein heftig juckender Bläschenausschlag, welcher unter andauernd hohem Fieber im Verlauf von 10 Tagen zu einer mit starken Ödemen des Gesichts und der Extremitäten einhergehenden universellen nässenden Dermatitis führte. Beginn der Schuppung anfangs der 4. Krankheitswoche. Als Komplikationen der Dermatitis traten bei der allmählich bis zum Skelett abgemagerten Patientin tiefe Decubitusgeschwüre, Furunculose, Schweißdrüsen- und andere Abscesse und fast völliger Haarausfall in Erscheinung. Während der Rekonvaleszenz profuse Schweißausbrüche. Krankhafte Veränderungen innerer Organe waren nicht nachweisbar. Der Urin zeigte zwar eine Zeitlang geringe Eiweißtrübung, jedoch waren pathologische Nierenbestandteile im Sediment nie zu finden gewesen. Dauer der Erkrankung $8^1/_2$ Monate.

Fall 2. Sch. Frieda, 21 Jahre. Spinale Muskelatrophie. Lues II. Maculöses Syphilid, Schleimhautpapeln, massenhaft Condylomata lata. Größe 1,57 m. Gewicht 50 kg.

Behandlung:

Datum	Dosierung	Körpertemperatur[1])
15. VII. 1919	Silbersalvarsan 0,15	38,4
18. VII. 1919	Silbersalvarsan 0,2	38,6
22. VII. 1919	Silbersalvarsan 0,2	39,3
25. VII. 1919	Sulfoxylat 0,2	38,6
29. VII. 1919	Silbersalvarsan 0,25	39,7
2. VIII. 1919	Sulfoxylat 0,2	38,5
5. VIII. 1919	Silbersalvarsan 0,2	39,0
8. VIII. 1919	Neosalvarsan 0,3	37,3

[1]) Die angeführten Temperaturen (rectale Messung) geben die am Injektionstage nach der Einspritzung beobachtete höchste Körpertemperatur an. Die Injektionen wurden stets in den Vormittagsstunden zwischen 9—10^h vorgenommen.



15. VII. 3 Stunden nach der Injektion Einsetzen sehr heftiger Kopfschmerzen, welche auch abends noch anhalten. Jedoch neigt Pat., wie sie angibt, schon seit Jahren zu häufigen Anfällen von Kopfschmerzen. Außerdem noch Leibschmerzen aber keine Durchfälle.

18. VII. Abermals heftige, bis zum Abend anhaltende Kopfschmerzen. Sonst keine weiteren unangenehmen Nebenerscheinungen.

2. VII. Die Injektion wurde recht schlecht vertragen. Im direkten Anschluß an dieselbe traten wieder sehr heftige Kopfschmerzen auf, welche auch am Abend noch unvermindert anhielten. Außerdem klagt Pat. über Stechen im ganzen Körper, besonders in den Extremitäten und macht einen kranken, recht angegriffenen Eindruck.

24. VII. Subjektivbefinden am Tage nach der Injektion immer wieder sehr gut. Abgesehen von einer Gruppe bereits deutlich abgeflachter breiter Papeln in der l. Genitocruralfurche sind alle übrigen Papeln sowie andere manifesten luetischen Erscheinungen bereits vollständig verschwunden.

25. VII. Die Sulfoxylatinjektion wurde ohne irgendwelche unangenehmen Nebenerscheinungen oder Beschwerden gut vertragen.

29. VII. Sofort nach der Injektion starker Schüttelfrost, welcher etwa 1 Stunde anhielt. Äußerst heftige, den ganzen Tag andauernde Kopfschmerzen. Einmaliges Erbrechen. Allgemeinbefinden recht schlecht. Pat. fühlt sich sehr elend und macht schwerkranken Eindruck.

30. VII. Allgemeinbefinden heute wieder viel besser. Jedoch bestehen noch Kopfschmerzen in geringerem Grade, und Pat. fühlt sich auch noch ziemlich angegriffen und matt. An Armen und Beinen, besonders stark an den Unterschenkeln und Füßen ausgeprägtes urticarielles Exanthem.

1. VIII. Exanthem wieder vollständig verschwunden. Befinden ungestört.

2. VIII. Die Sulfoxylatinjektion wurde im Gegensatz zu den Silbersalvarsaninjektionen abermals gut und beschwerdelos vertragen.

5. VIII. Obgleich heute auf die Dosierung 0,2 herabgegangen worden war, wurde die Injektion doch wieder recht schlecht vertragen. Heftige Kopfschmerzen. Auftreten eines diffusen scarlatiniformen Exanthems, welches besonders stark an den Extremitäten in Erscheinung tritt.

7. VIII. Exanthem wieder restlos verschwunden.

8. VIII. Da Silbersalvarsan regelmäßig sehr schlecht vertragen wurde, wird von einer weiteren Anwendung dieses Mittels Abstand genommen. Pat. erhielt deshalb heute Neosalvarsan 0,3. Diese Injektion wurde ganz reaktionslos und sehr gut vertragen.

9. VIII. Die luetischen Erscheinungen sind sämtlich verschwunden. Auch heute wieder diffuses, an Armen und Beinen besonders stark ausgeprägtes scarlatiniformes Exanthem.

12. VIII. Das nach der Injektion am 9. VIII. aufgetretene Exanthem verschwand nicht wie sonst am nächsten oder übernächsten Tage wieder, sondern blieb diesmal bestehen und hat sich während der letzten Tage fast über den ganzen Körper ausgebreitet. Die Haut zeigt intensive hellrote Färbung. Hand- und Fußrücken seit heute stark geschwollen.

14. VIII. Bei andauernd sehr hohem Fieber zwischen 39—40° hat sich das Befinden ziemlich verschlechtert. Wenn auch das Subjektivbefinden verhältnismäßig wenig gestört ist, so macht Pat. doch einen schwerkranken Eindruck. Das Gesicht ist besonders in seinen unteren Teilen unförmlich angeschwollen. Starkes Ödem der Augenlider. Die Haut des Gesichts ist intensiv gerötet und weist zahlreiche kleinste, dicht gedrängt stehende Bläschen auf. An einzelnen Stellen, besonders in der Umgebung des Mundes und am Kinn beginnendes Nässen. Auch



auf der sehr geröteten Haut der Vorderarme massenhaft sehr dicht stehende stecknadelkopf- bis pfefferkorngroße Bläscheneruptionen. Ziemlich starkes Ödem beider Handrücken. Das übrige Exanthem, welches sich jetzt diffus über den ganzen Körper ausgebreitet hat, unverändert. Urin frei von Eiweiß und Zucker.

15. VIII. Temperatur 38,9°. An den Armen Verschlimmerung des Prozesses. Die Bläschenbildung hat sich vermehrt. An einzelnen Stellen beginnendes Nässen. Dagegen läßt im Gesicht Schwellung und Nässen bereits nach. Auch das scarlatiniforme Exanthem am übrigen Körper beginnt langsam abzublassen. Therapie: Auflegen mit Moronallösung getränkter Kompressen auf Gesicht und Arme. Am übrigen Körper Zinktrockenpinselung.

17. VIII. Temperatur 38—38,5°. Das Exanthem am Stamm blaßt weiter ab. Dagegen hat sich der Zustand an Armen und Beinen bedeutend verschlimmert. In fast der ganzen Ausdehnung der Extremitäten haben sich jetzt massenhaft kleine Bläschen und auch bis kirschgroße Blasen entwickelt, welche teilweise geplatzt sind und zu nässenden Flächen geführt haben. Die Schwellung im Gesicht ist zwar zurückgegangen, jedoch hat hier wieder stärkeres Nässen eingesetzt. Auch die Haut des behaarten Kopfes beginnt zu nässen. Pat. kommt von heute ab ins Dauerbad.

23. VIII. Andauernd hohes Fieber zwischen 40—41°. Allgemeinzustand schlecht. Pat. macht sehr schwerkranken Eindruck und leidet beträchtlich unter ihrer schweren Erkrankung. Die Untersuchung der inneren Organe läßt keinen krankhaften Befund erheben. Urin frei von Eiweiß und Zucker. Hinsichtlich der Hauterscheinungen ist seit heute eine deutliche Besserung erkennbar. Das Nässen hat allgemein nachgelassen und an den Extremitäten stößt sich jetzt die Epidermis in großen Schuppenlamellen ab. Die Ödeme der Handrücken sind schon seit einigen Tagen verschwunden und auch die Ödeme der Fußrücken gehen jetzt zurück. Im Gesicht starke Krustenbildung. Am Stamm kleinlamellöse Abschuppung. In der Dammgegend hat sich ein zirka hühnereigroßer oberflächlicher Gangränherd der Haut gebildet. Seit gestern starke Durchfälle.

26. VIII. Temperatur 40°. Trotz dauernd hohen Fiebers Subjektivbefinden gebessert. Auch objektiv ist hinsichtlich der Dermatitis eine ausgesprochene Besserung zu konstatieren. Die Ödeme sind vollständig geschwunden, auch besteht nirgends mehr Rötung oder Nässen der Haut. Unter Tumenolpaste heilt das krustöse Ekzem des Gesichts gut ab. An den Extremitäten noch starke großlamellöse Abschuppung. Eine Verschlimmerung des Krankheitsbildes findet sich nur in der Anal- und Dammgegend. Hier greift die Gangrän der Haut immer weiter um sich. Von der hinteren Commissur erstreckt sich dieselbe jetzt bis zum Steißbein und greift in symmetrischer Ausbreitung beiderseits in etwa Handtellergröße auf die Glutäalgegend über. Die Haut ist an diesen Stellen blauschwarz verfärbt. Es entwickelt sich das Bild feuchter Gangrän mit stark fötidem Geruch. In der Genitalgegend haben sich ferner noch mehrere kleine Gangränherde von etwa Einmarkstückgröße gebildet.

29. VIII. Im Krankheitszustand ist während der letzten beiden Tage eine weitere Verschlimmerung zu konstatieren. Bei andauernd hohem Fieber um 40° nimmt die Hautgangrän immer größere Dimensionen an. Auch die kleineren Gangränherde in der Genitalgegend haben zum Teil nach Abstoßung des nekrotischen Schorfes zu tiefer Geschwürsbildung geführt. Ferner sind an den Fußsohlen, den Knöchelgegenden und den Schulterblättern nekrotische Hautstellen entstanden. Schweißdrüsenabscesse in der l. Achselhöhle. Urin ohne Eiweiß und Zucker. Die Durchfälle haben wieder nachgelassen.

2. IX. Temperatur fällt langsam ab, 38,5°. Die universelle Dermatitis ist als abgelaufen zu betrachten. Mit Ausnahme des Gesichts, in welchem noch



Schuppung vorhanden ist, hat die Haut des übrigen Körpers wieder ziemlich normales Aussehen angenommen. Am Gangränherd in der Damm- und Analgegend, welcher allmählich sich bis zu Kleinkindskopfgröße entwickelt hat, beginnt jetzt die Abstoßung des nekrotischen Gewebes, welches auffallend weit in die Tiefe reicht. Scheußlicher Foetor. Auch an allen übrigen Stellen haben sich die Gangränherde demarkiert. Furunculose am Mons veneris. Multiple Geschwüre und Furunkelbildung in der Genitalgegend.

5. IX. Temperatur 38,5°. Das nekrotische Gewebe hat sich in großer Masse vollständig abgestoßen und es liegt nun eine kleinkindskopfgroße Höhle vor, in welche das Steißbein frei hineinragt. Ebenso liegt das von Nekrose verschont gebliebene Rectum von den umgebenden Weichteilen entblößt frei in dieser Höhle. Der Defekt ist kegelförmig. Die tiefe Muskulatur ist intakt geblieben. In der Tiefe liegen die Musculi glutaei wie anatomisch präpariert vor. Die Stuhlentleerung geht normal vor sich. Multiple Schweißdrüsenabscesse in beiden Axillen.

Im weiteren Verlaufe der Krankheit tritt im Objektivbefunde wenig Änderung mehr ein. Im Dauerbade reinigte sich allmählich die große Gangränhöhle, ohne daß aber Granulationsbildung einsetzte. Die Pat. magerte rapid fast bis zum Skelett ab und es entwickelte sich schließlich das Bild einer Sepsis mit mehr und mehr nachlassender Herztätigkeit und zunehmendem Kräfteverfall. Am 6. X. trat Exitus letalis ein.

Sektionsbefund.

(Pathologisch-Anatomisches Institut.)

Leichendiagnose: Ausgedehnte Weichteilnekrose am Gesäß. Subcutaner Absceß in der r. Glutäalgegend. Zahlreiche Stellen von Decubitus an Rumpf und Gliedmaßen. Chronische adhäsive Pleuritis. Fettige Degeneration des Herzmuskels. Fettige Muskatnußleber. Amyloid der Milz. Nierencyste links. Anthrakose der Bifurkations- und Peribronchialdrüsen.

1,48 m große weibliche Leiche in sehr schlechtem Ernährungszustande. Totenstarre bestehend, Totenflecken in mäßiger Zahl an abhängigen Partien vorhanden. Pupillen weit, nicht entrundet. Cornea nicht getrübt. Am Gesäß befindet sich ein ausgedehnter Weichteildefekt, an dem seitlich die Glutaei bloßliegen, während hinten oben das Steißbein vorliegt, in der Tiefe des unteren Abschnitts das Rectum mit dem Anus erscheint. Nur an den Rändern des riesigen Weichteildefektes befinden sich Granulationen. Kleinerer Epitheldefekt befindet sich über der r. Schultergräte in Münzengröße. Über dem r. Trochanter ein Weichteildefekt von etwa Fünfmarkstückgröße, in welchem der Knochen bloßliegt. Kleinere Hautdefekte über dem r. Processus spinosus post. infer. der r. Ferse. Kleinere Sugillationen an beiden Knien und über dem oberen Drittel des l. Schienbeins. Beim Durchschneiden der r. Glutäalmuskulatur entleert sich eine größere Menge gelblichgrünen Eiters. Haut und Schleimhäute blaß. Unterhautfettgewebe geschwunden. Muskulatur von blaß-braunroter Farbe, mäßig entwickelt.

Bauchsitus: Nach Eröffnung der Bauchhöhle überragt die Leber den r. Rippenbogen um 2 Querfinger. Der übrige Bauchinhalt ist von dem wenig fettreichen Netz bedeckt. Coecum mit Wurmfortsatz, Nieren an normaler Stelle vorhanden, ebenso Organe des kleinen Beckens. Zwerchfellstand r. oberer Rand der IV. Rippe, l. unterer Rand derselben.

Brusthöhle: Rippenknorpel gut schneidbar. Manubrium sterni gegen Corpus gut beweglich. Lungen beiderseits gut zurückgesunken, leichte strangförmige Verwachsungen mit dem Zwerchfell. Herzbeutel ziemlich fettreich, enthält etwa 1 Teelöffel klarer gelber Flüssigkeit. R. Vorhof mäßig gefüllt. Lungen: klein, blaß, an beiden Spitzen geringe narbige Einziehungen. L. Oberlappen



von blaßrosa Farbe, Unterlappen etwas blutreicher, sonst o. B. R. Lunge entsprechender Befund. Herz: von normaler Größe. Wenig epikardiales Fettgewebe. Auf dem Durchschnitt Muskulatur schlaff, von fahl-braunroter Farbe. Ostien von normaler Durchgängigkeit. Endokard überall glatt und spiegelnd. Klappen zart und glatt. Foramen ovale geschlossen. Kranzgefäße o. B. Aorta zeigt mehrere bis linsengroße weißlich-gelbe Einlagerungen der Intima von weicher Konsistenz. Lymphatischer Rachenring o. B. Oesophagusschleimhaut blaß. Aditus laryngis, Kehlkopf und Trachea o. B. Bifurkationsdrüsen zeigen schwärzliche Einlagerungen, ebenso Peribronchial- und Peritrachealdrüsen. Schilddrüse o. B.

Bauchhöhle: Leber von normaler Größe, vergrößert im Dickendurchmesser, von derber Konsistenz, auf dem Durchschnitt von braunroter Farbe, deutliche Läppchenzeichnung, Peripherie der Läppchen von gelblicher Farbe. Gallenblase o. B. Milz 14 : 7 : 4. Kapsel verdickt, Organ von derber Konsistenz, auf dem Durchschnitt von fleischroter Farbe. Follikel etwas glänzend. Deutlich hervortretend, Mark nicht abstreifbar. Amyloidreaktion unbestimmt. Pankreas o. B. L. Niere: von normaler Größe, Kapsel gut abziehbar, Oberfläche glatt. Auf dem Durchschnitt von blaß-braunrosa Farbe. Nierenbecken und Ureter nicht erweitert. R. Niere: Kapsel gut abziehbar bis auf eine Stelle auf der Höhe der Konvexität. Dort mit der Unterlage verwachsen. Auf dem Durchschnitt zeigt sich eine etwa kirschkerngroße Cyste, sonst gleicher Befund wie links. Blase o. B. Uterus klein. Adnexe o. pathol. B. Ovarien enthalten mehrere kleine Cysten. Im l. parovarialen Gewebe eine gestielte, etwa erbsengroße Cyste. Magen von normaler Größe. Schleimhaut o. B. Pylorus stark kontrahiert. Duodenum und Papille o. B., ebenso Dünndarm und Dickdarm.

Kopfhöhle ohne besonderen pathologischen Befund.

Fassen wir den Verlauf der Erkrankung in vorliegendem Falle kurz zusammen, so erhielt ein an Lues II erkranktes 21jähriges Mädchen, welches außerdem Erscheinungen einer spinalen Muskelatrophie zeigte, innerhalb von 3 Wochen 5 Injektionen von insgesamt 1,0 Silbersalvarsan, 2 Injektionen Sulfoxylat (0,4) und im Anschluß daran noch 0,3 Neosalvarsan. Die Patientin vertrug die Silbersalvarsaneinspritzungen auffallend schlecht und bekam regelmäßig nach denselben höheres Fieber und heftige Kopfschmerzen. Nach der 5. Injektion (0,25 Silbersalvarsan) trat an den Extremitäten ein rasch wieder vorübergehendes urticarielles Exanthem auf. Die darauffolgende Sulfoxylatinjektion wurde anstandslos und gut vertragen, dagegen löste die nächste Silbersalvarsaninjektion abermals beträchtliche Kopfschmerzen sowie ein diffuses scarlatiniformes Exanthem aus. Da das Silbersalvarsan stets schlecht vertragen worden war, wurde schließlich von der weiteren Anwendung dieses Präparates Abstand genommen und Neosalvarsan in geringer Dosis (0.3) verabreicht. Obwohl diese Injektion ohne Temperaturerhöhung und ohne Störungen des Befindens sehr gut vertragen wurde, trat am darauffolgenden Tage an den Extremitäten wieder ein ausgebreitetes scarlatiniformes Exanthem auf, welches aber nicht wie gewöhnlich bald wieder verschwand sondern bestehen blieb. Innerhalb von 6 Tagen entwickelte sich dasselbe dann zu einer universellen nässenden Dermatitis, welche



bei lang dauerndem hohem Fieber mit starken Ödemen des Gesichts und der Extremitäten einherging und einen sehr schweren, schließlich letal endigenden Verlauf nahm. Als Komplikationen der Dermatitis sind eine ausgedehnte, weit in die Tiefe reichende Haut- und Weichteilgangrän in der Damm- und Analgegend zu erwähnen, ferner noch kleinere Hautnekrosen an verschiedenen Körperstellen, Schweißdrüsenabscesse, Furunculose und sehr starke Abmagerung. Dauer der Erkrankung 8 Wochen. Tod an Sepsis, welche von der großen Gangränhöhle ihren Ausgang nahm.

Fall 3. O. Luise, 28 Jahre. Latente Lues.

Infektion Februar 1916. Bisher keine spezifische Behandlung. Seit Juni 1919 häufige und starke Kopfschmerzen sowie öfters Schwindelgefühl. Infolge der dauernden Kopfschmerzen sehr nervös geworden. Da WaR. stark positiv ausgefallen war, wurde Pat. von ihrem Arzte klinischer Behandlung überwiesen.

Gewicht 67 kg. Mittelgroß, kräftig gebaut, guter Ernährungszustand.

Behandlung:

Datum	Dosierung	Körpertemperatur
30. IX. 1919	Silbersalvarsan 0,15	37,3
3. X. 1919	Silbersalvarsan 0,2	37,5
7. X. 1919	Silbersalvarsan 0,2	37,5
10. X. 1919	Sulfoxylat 0,2	37,3
14. X. 1919	Silbersalvarsan 0,25	37,9
17. X. 1919	Sulfoxylat 0,3	37,5
21. X. 1919	Silbersalvarsan 0,25	37,9
24. X. 1919	Silbersalvarsan 0,25	37,9

Abgesehen von der Sulfoxylatinjektion am 10. X., nach welcher über stärkere Kopfschmerzen von der Pat. geklagt wurde, verliefen alle übrigen Injektionen reaktionslos, ohne irgendwelche unangenehmen Folgeerscheinungen und wurden sehr gut vertragen. Am 26. X., 2 Tage nach der letzten Einspritzung klagte Pat. über stärkeren Brechreiz, Magenbeschwerden und Übelkeit. Sondenuntersuchung des Magens wurde verweigert. Da Übelkeit und Magenstörungen mehrere Tage anhielten, wünschte Pat. keine weitere Behandlung mehr und wird deshalb am 29. X. aus der klinischen Behandlung entlassen.

Am 10. XII. 1919 wird Pat. in schwerkrankem Zustande wieder in die Klinik eingeliefert. Bei ihrer Aufnahme macht sie folgende Angaben: Bei der Heimreise am 29. X. habe sich während der Bahnfahrt unter Frost schweres Krankheitsgefühl eingestellt. Das Gesicht sei dabei plötzlich ganz rot geworden und heftig angeschwollen. In schwerkrankem Zustande sei sie nachts bei ihrer Schwester angekommen. Erst nach 2 Tagen, während welcher sie dauernd zu Bette liegen mußte, habe sie die Weiterreise zu ihrer Mutter antreten können. Zu Hause angekommen habe sie sich sofort wieder ins Bett begeben müssen. Im Verlaufe weniger Tage sei sie dann am ganzen Körper krebsrot geworden und die Haut habe zu nässen angefangen. Nach etwa 14 Tagen sei der ganze Körper mit Ausnahme der Beine stark angeschwollen und sie habe sich sehr bald aufgelegen. Die beiden Augen seien stark entzündet gewesen und am l. Auge habe sie heftige Schmerzen bekommen. Infolge furchtbarer Schmerzen am ganzen Körper habe sie dauernd unter Morphiumwirkung gehalten werden müssen. Von ihrem Arzte sei sie mit Salben und innerlichen Mitteln behandelt worden.



Befund bei der Aufnahme: Pat. macht sehr schwerkranken Eindruck und ist gegenüber ihrem früheren Aufenthalte in der Klinik gewaltig abgemagert. Die früher blühend aussehende Person befindet sich jetzt in sehr elendem, kachektischem Zustande und ist nicht wiederzuerkennen. Die Haut des Körpers, einschließlich der des Gesichts ist stark braun pigmentiert und weist Bronzeton auf. Auf dem behaarten Kopfe und im Gesicht starke kleienförmige Abschuppung, während am übrigen Körper besonders an den Unterextremitäten großlamellöse Abschuppung besteht. Auf der Haut des ganzen Körpers finden sich lange streifenförmige oberflächliche rhagadiforme Einrisse. Die Beine sind stark ödematös geschwollen. Eine genaue Untersuchung der inneren Organe ist wegen des überaus elenden Zustandes der Pat. nicht möglich. Am Herzen ist über allen Ostien ein blasendes systolisches Geräusch zu hören. Die Herztätigkeit ist beschleunigt, der Puls klein und schwach, aber regelmäßig. Urin und Stuhl werden unwillkürlich entleert. Der mittels Katheter gewonnene Urin ist frei von Eiweiß und Zucker. In der Mitte des l. Auges zeigt sich ein großes, durchgebrochenes Hornhautgeschwür. Beiderseits starke Conjunctivitis. Das Sehvermögen auf dem l. Auge ist fast vollständig erloschen. R. Auge noch intakt. Über der Kreuzbeingegend ein ungefähr taubengroßer, weit in die Tiefe reichender Decubitus. Pat. kommt sofort ins Dauerbad.

14. XII. Starkes Defluvium capilitii. Pat. klagt über heftige Schmerzen und starkes Spannungsgefühl der Haut am ganzen Körper. Starke Schlaflosigkeit. Im Objektivbefund keine wesentliche Veränderung. Nur die Ödeme an den Unterextremitäten gehen langsam zurück. An einzelnen Stellen des Stammes scheint sich die Pigmentation etwas aufzuhellen. Temperatur um 38°.

17. XII. Allgemeinbefinden etwas besser, jedoch hält die Schlaflosigkeit noch an. Die Schwellung der Unterextremitäten ist jetzt beträchtlich zurückgegangen. Das große Decubitusgeschwür hat sich ziemlich gereinigt und beginnt an den Randpartien zu granulieren. In der beiderseitigen Trochantergegend haben sich, obwohl Pat. im Dauerbad liegt, neue Decubitusgeschwüre gebildet. Die Schuppung auf dem behaarten Kopfe und im Gesicht läßt nach, während an den Unterextremitäten und besonders an den Füßen noch reichliche großlamellöse Abschuppung zu konstatieren ist. Urin frei von Eiweiß und Zucker. Unter Digitalistherapie ist die Herztätigkeit besser geworden. Puls jetzt ziemlich kräftig und regelmäßig. Die Geräusche am Herzen sind zwar noch vorhanden, aber nicht mehr so deutlich wie früher zu hören.

20. XII. Ausgesprochene Besserung des Befindens zu konstatieren. Besonders das Subjektivbefinden hat sich in letzter Zeit sehr gehoben. Schlaf beginnt sich einzustellen. Die Ödeme sind sämtlich verschwunden. Die Decubitalgeschwüre zeigen gute Heilungstendenz und reichlich üppige Granulationsbildung. Schuppung wenig verändert.

27. XII. Subjektiv wie objektiv weitere wesentliche Besserung. Pat. hat in letzter Woche sichtlich an Gewicht zugenommen. Dasselbe ist freilich immer noch 30 Pfund geringer als im Oktober. Die Pigmentation der Haut verschwindet langsam. Die rhagadiformen Einrisse der Haut haben sich fast durchweg wieder epithelisiert. Die Haut selbst ist glatt und glänzend. Schuppung jetzt nirgends mehr vorhanden. Das Ulcus corneae des l. Auges nahezu vernarbt. Sehvermögen desselben fast vollständig erloschen. Nur direkt einfallender starker Lichtschein wird noch gesehen. Kopfhaare fast sämtlich ausgefallen.

Von jetzt ab erholt und kräftigt sich die Pat. zusehends von Tag zu Tag. Bei der Entlassung ist auch bereits wieder einsetzendes Haarwachstum zu verzeichnen. Auffallend war noch in der Rekonvaleszenz das Auftreten starker profuser Schweiße, welche durch keinerlei therapeutische Maßnahmen sich be-



einflussen ließen (Abwaschungen, Agaricin, Atropininjektionen, vorsichtige Formolpinselungen). Am 1. II. konnte Pat. entlassen werden. Sämtliche Decubitusgeschwüre waren geheilt, die Haut hatte wieder allmählich ganz normales Aussehen und fast normale Farbe bekommen.

Auch in diesem Falle liegt eine schwere Hautschädigung durch Silbersalvarsan vor. Das 28jährige, kräftig gebaute und in gutem Ernährungszustande befindliche Mädchen erhielt innerhalb von 25 Tagen 6 Silbersalvarsaninjektionen (= 1,2) und 2 Sulfoxylatspritzen (= 0,5). Dieselben wurden ohne Fieberreaktion oder andere Folgeerscheinungen sowie auch ohne besondere Störungen des Allgemeinbefindens durchweg gut vertragen. Nur 2 Tage nach der letzten Silbersalvarsaninjektion klagte Patientin über Brechreiz, stärkere Übelkeit und Magenbeschwerden, weshalb auf Wunsch der Patientin die weitere Behandlung abgebrochen wurde. Nach weiteren 3 Tagen stellte sich unter Fieber und hochgradigem Krankheitsgefühl heftige Schwellung und Rötung des Gesichts ein, an welche sich im Verlaufe weniger Tage eine mit starken Ödemen einhergehende universelle nässende Dermatitis anschloß, welche sehr schweren Verlauf nahm. Als Komplikationen dieser Hauterkrankung sind zu erwähnen: Beiderseitige starke Conjunctivitis, ein großes zu Verlust des Sehvermögens führendes Hornhautgeschwür am r. Auge, Decubitus, fast vollständiger Haarausfall, hochgradige Abmagerung und profuse Schweiße. Dauer der Erkrankung 3 Monate.

Fall 4. S. Marie, 22 Jahre. Lues II. Condylomata lata. Schleimhautpapeln.

Gewicht 49 kg. Kleine Statur, kräftig gebaut, mittlerer Ernährungszustand.

Behandlung:

Datum	Dosierung	Körpertemperatur
19. XII. 1919	Silbersalvarsan 0,15	37,3
23. XII. 1919	Silbersalvarsan 0,2	37,9
27. XII. 1919	Silbersalvarsan 0,2	37,9
30. XII. 1919	Silbersalvarsan 0,2	37,4
2. I. 1920	Silbersalvarsan 0,2	37,3
6. I. 1920	Silbersalvarsan 0,2	37,4

Die sämtlichen Injektionen wurden durchweg sehr gut, ohne Temperatursteigerung und irgendwelche Nebenerscheinungen oder Störungen des Allgemeinbefindens vertragen.

7. I. Ganz plötzlich ohne jede Prodromalerscheinung tritt unter Brennen und Spannungsgefühl der Haut besonders des Gesichts ein Exanthem auf. Zugleich Temperaturanstieg auf 40,2°. Im Gesicht finden sich auf beiden Wangen in etwa Handflächenausdehnung intensiv gerötete Herde. In diesen geröteten Hautpartien lassen sich zahlreiche sehr kleine und dicht beisammen stehende Bläschen nachweisen. Ödem beider oberen Augenlider. Umgebung derselben lebhaft gerötet. Die Haut der Brust normal. Dagegen zeigen sich am Rücken, und zwar in seiner unteren Hälfte erythematöse Herde von hellroter Färbung, welche ebenfalls dicht gedrängt stehende miliare Bläschen erkennen lassen. Am Abdomen kleinfleckiges Exanthem, welches in seinem Aussehen ganz an ein toxisches Exanthem erinnert. An den Unterextremitäten ist besonders stark die Beuge-



seite der Oberschenkel befallen. Hier ist die Haut in großer flächenhafter Ausdehnung hellrot verfärbt und weist wie an den übrigen Körperstellen dichtstehende kleinste Bläschen und Knötchen auf. An den Unterschenkeln finden sich nur vereinzelte Gruppen lebhaft geröteter Bläschen. Stärkere Hautveränderungen finden sich dann noch auf der Streckseite der Arme. Hier zeigt der Ausschlag große Ähnlichkeit mit Morbilli. Abgesehen von stärkerem Spannungsgefühl und Juckreiz der Haut ist das Allgemeinbefinden nicht beeinträchtigt.

Sofort Venae sectio. Es werden 270 ccm Blut entnommen. Danach Infusion von 1 l physiologischer Kochsalzlösung, welcher 10 Tropfen Suprarenin zugesetzt wurden. Danach Temperaturanstieg bis 40,1°.

8. I. Im Laufe des Tages fällt die Temperatur wieder zur Norm ab. Allgemeinbefinden gut. Im Gesicht hat das Exanthem heute auch die Augenbrauengegend ergriffen. An den Armen, Oberschenkeln und am Abdomen hat das Exanthem an Ausbreitung zugenommen und urticariellen Typus angenommen. Diffuse Rötung der Haut beider Unterschenkel. Nirgends Nässen. Behaarter Kopf frei. Urin ohne Eiweiß und Zucker.

Therapie: Zinktrockenpinselung.

9. I. Weitere Ausbreitung des Exanthems im Gesicht, am Hals, Rücken, Abdomen und an den Extremitäten. Dasselbe trägt auch heute noch an vielen Stellen urticariellen Typus. Kein Nässen. Temperatur normal. Allgemeinbefinden dauernd ungestört.

12. I. Das Exanthem hat während der letzten Tage weitere Fortschritte gemacht und mit Ausnahme des behaarten Kopfes jetzt die Haut des ganzen Körpers ergriffen, so daß das Bild einer universellen Dermatitis gegeben ist. Der Farbenton ist im Gesicht und am Stamm hochrot, während er an den Extremitäten mehr dunkel livid wird. Die Bildung massenhafter miliarer Bläschen ist überall deutlich erkennbar. Dieselben sind aber unter Zinktrockenpinselung an vielen Stellen schon eingetrocknet. Zu Nässen ist es nirgends gekommen. An den Handrücken beiderseits geringes Ödem. An den Fußrücken ist es zur Bildung größerer Blasen gekommen.

16. I. Die Rötung geht jetzt überall zurück. An einzelnen Stellen setzt bereits kleinlamellöse Schuppung ein. Kein Nässen. Urin dauernd normal.

27. I. Bei dauernd ganz normaler Temperatur hat sich der Zustand von Tag zu Tag gebessert. Durchweg kleinlamellöse Schuppung. Die Rötung ist einer braunen Pigmentation der Haut gewichen. Einzelne Hautstellen zeigen schon wieder normales Aussehen.

8. II. Kleinlamellöse Schuppung ist immer noch in geringem Grade vorhanden. Die Haut fühlt sich sehr trocken und rauh an. WaR. — — —. Innerer Organbefund stets normal. Pat. wird geheilt entlassen.

In vorliegendem Falle erhielt ein 22jähriges, an sekundärer Lues erkranktes aber sonst gesundes und kräftiges Mädchen innerhalb von 19 Tagen 6 Injektionen von Silbersalvarsan (1,15), welche durchweg sehr gut, ohne Temperatursteigerungen oder irgendwelche andere Nebenerscheinungen vertragen wurde. Ohne prämonitorisches Symptom stellte sich am Tage nach der letzten Injektion unter hohem Fieberanstieg ein Exanthem im Gesicht, am Rücken, Abdomen und an den Extremitäten ein, welches sich im weiteren Verlauf von 4 Tagen zu einer universellen Dermatitis entwickelte. Ohne daß es zu Nässen kam und ohne Komplikationen und wesentliche Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens heilte die Erkrankung nach 4wöchiger Dauer ab. Viel-



leicht ist der mildere Verlauf in diesem Falle darauf zurückzuführen, daß sofort nach Ausbruch das Exanthems eine Venae sectio und im Anschluß daran eine Kochsalzinfusion mit Suprareninzusatz gemacht wurde.

Fall V. G. Friedrich, 27 Jahre. Lues II. Maculo-papulöses Syphilid. Condylomata lata. Innere Organe o. B.

Größe 1,65 m. Gewicht 56 kg.

Behandlung.

Datum	Dosierung	Körpertemperatur
6. I. 1920	Silbersalvarsan 0,1	 38,1
9. I. 1920	Silbersalvarsan 0,2	 37,9
13. I. 1920	Silbersalvarsan 0,25	 37,8
16. I. 1920	Silbersalvarsan 0,25	 37,1
20. I. 1920	Silbersalvarsan 0,25	ambulant behandelt
23. I. 1920	Silbersalvarsan 0,25	,,
27. I. 1920	Silbersalvarsan 0,3	,,
30. I. 1920	Silbersalvarsan 0,3	,,

Pat. hatte sämtliche Injektionen vorzüglich ohne die geringsten Nebenerscheinungen oder Beschwerden vertragen. Abgesehen von leichter Fiebersteigerung im Anschluß an die 1. Injektion wurden sonst nie mehr Temperaturerhöhungen beobachtet.

31. I. Plötzlich auftretendes Fieber. Pat. fühlt sich recht elend und matt.

1. II. Intensiver Juckreiz an beiden Handinnenflächen und Fußsohlen.

2. II. Der Juckreiz an Händen und Füßen hält unvermindert an. Körpertemperatur 39,9°. Zugleich stellen sich heftige Schluckbeschwerden ein.

3. II. Während der Nacht Auftreten eines äußerst heftig juckenden Ausschlages auf der Brust. Da sich derselbe im Laufe des Tages dann rasch über große Teile des Körpers ausbreitete, trat Pat. in klinische Behandlung.

Befund bei der Aufnahme in die Klinik.

Temperatur 39,4°. Kräftig gebauter Mann in ziemlich gutem Ernährungszustand mit gesunden inneren Organen. Auf der lebhaft geröteten l. Tonsille ein gut bohnengroßer weißer Belag. Ein etwas kleinerer ebensolcher Belag auf der r. Tonsille. Es besteht eine fast über den ganzen Körper ausgebreitete Dermatitis von verschiedener Intensität an den verschiedenen Körperstellen. Am Stamm und an den Oberschenkeln zeigt der Ausschlag scarlatiniformes Aussehen. Auf der intensiv geröteten Haut treten die Follikel scharf hervor. Die stärksten Veränderungen finden sich auf den Streckseiten der Hände und Arme ausgeprägt. Hier sind auf lebhaft geröteter Haut massenhaft bis stecknadelkopfgroße Bläschen zu konstatieren, welche an den Händen die Neigung zum Konfluieren zu größeren Blasen erkennen lassen. Auch in der beiderseitigen Glutäalgegend sieht man auf stark geröteter Basis massenhaft miliare Bläschen, welche teilweise noch in kleineren oder größeren Herden gruppiert stehen, teilweise auch schon flächenhafte Ausdehnung angenommen haben. Im stark geröteten Gesicht haben sich zahlreiche größere Blasen gebildet. Ödem beider Augenlider. An beiden Handtellern und Fußsohlen überaus intensive Rötung der Haut, welche hier samtartiges Aussehen angenommen hat. An diesen Stellen auch sehr lästiger Juckreiz. Ödem des Praeputiums und Penis. Urin ohne Eiweiß und Zucker. Therapie: Gesicht Moronalkompressen, übriger Körper Zinktrockenpinselung.





4. II. Das Exanthem hat auf Brust, Abdomen und Rücken noch weitere Ausdehnung angenommen. Insbesondere sind die einzelnen erythematösen Herde zu größeren Flächen verschmolzen. Während an den Extremitäten keine wesentliche Veränderung des Exanthems sich konstatieren läßt nimmt der Ausschlag im Gesicht an Intensität zu. Neben Bildung weiterer größerer Blasen Nässen und Krustenbildung.

6. II. Während am 4. und 5. II. die Temperatur Schwankungen um 38° aufwies, ist dieselbe heute zur Norm abgefallen. Exanthem an den Beinen beträchtlich schon zurückgegangen. Auch am übrigen Körper beginnt das Erythem bereits abzublassen. Am auffälligsten ist die Besserung auf den Streckseiten der Oberextremitäten, welche zu Beginn am stärksten befallen waren. Die Lidödeme sind geringer geworden, dagegen ist das Ödem des Penis noch unverändert. Im Gesicht Nässen und Krustenbildung. Schmerzhafte Anschwellung der beiderseitigen Leistendrüsen.

8. II. Die am 6. II. anscheinend einsetzende Besserung hat nicht angehalten, vielmehr hat sich der Zustand verschlimmert. Wieder stärkere Rötung der Haut. Das am Stamm in seinem Aussehen an Scarlatina erinnernde Erythem hat sich jetzt über den ganzen Körper ausgebreitet und bietet das Bild universeller Dermatitis. Das Nässen hat vom Gesicht auf den Hals übergegriffen. Der Belag auf beiden Tonsillen ist verschwunden, jedoch ist noch geringe Rötung vorhanden. Furunkelbildung am r. Oberschenkel.

9. II. An einzelnen Stellen setzt in geringerem Grade kleinlamellöse Schuppung ein. Im Gesicht und am Hals starkes Nässen. Auch die Streckseiten beider Oberschenkel und die Glutäalgegend beginnen seit heute zu nässen.

11. II. Während seit 6. II. die Temperatur vollständig normal gewesen war, steigt dieselbe heute auf 38,5° an. Pat. klagt erneut über Schluckbeschwerden. Wieder stärkere Rötung und Schwellung der Tonsillen, aber kein Belag. Außer an den bereits erwähnten Hautpartien ist stärkeres Nässen nun auch an den Vorderarmen und der Beugeseite der Oberschenkel aufgetreten. Im Gesicht hält starkes Nässen und Krustenbildung am Kinn, an der Oberlippe und in der Umgebung der Augen an. Augenlider und Umgebung der Augen ödematös geschwellt, heftige beiderseitige Conjunctivitis. Pat. kommt ins Dauerbad.

15. II. Seit gestern ist die Temperatur wieder zur Norm abgefallen. Die Haut des ganzen Körpers ist noch diffus und stark gerötet. An den Unterextremitäten, den Vorderarmen, auf Brust und im Gesicht beginnt sich die Epidermis in größeren und kleineren Lamellen abzustoßen. Das Nässen im Gesicht hat nachgelassen, jedoch setzt solches jetzt am Hinterkopf ein. An den Extremitäten und in der Glutäalgegend besteht Nässen noch weiter. Furunculose in der Gegend des Mons veneris.

19. II. Abgesehen vom Hinterhaupt hat jetzt das Nässen an allen übrigen Stellen nachgelassen. An den Handtellern und Fußsohlen stößt sich die Epidermis in großen Lamellen ab, sonst am ganzen übrigen Körper mehr kleinlamellöse Abschuppung. Auch die diffuse Rötung blaßt jetzt deutlich ab. Besserung der Conjunctivitis. Ausfallen der Cilien und Augenbrauenhaare. Defluvium capilitii. Ziemlich reichliche Furunkelbildung in der Genital- und Inguinalgegend.

28. II. Von Tag zu Tag sichtlich fortschreitende Besserung. Nirgends mehr Nässen. Abschuppung hält an. Die Rötung ist jetzt überall verschwunden. An deren Stelle ist leichte Braunpigmentation der Haut getreten. Allgemeinbefinden gut. Furunculose gebessert. Dagegen ist eitrige Folliculitis und Absceßbildung am Hinterhaupt neu entstanden.

15. III. Schuppung nur noch in geringem Grade vorhanden. Auf Rücken und Brust zeigen größere Hautpartien schon wieder ganz normales Aussehen.

Die Furunculose in der Genitocrural- und Glutäalgegend kann als geheilt gelten, dagegen ist die Folliculitis des Kopfes ziemlich hartnäckig. Conjunctivitis nahezu abgelaufen. Pat. erholt sich zusehends. Rasche Gewichtszunahme.

26. III. Die Haut zeigt jetzt fast allgemein wieder normale Farbe. Sie fühlt sich aber sehr trocken und spröde und infolge stärkerer Hyperkeratose der Follikel wie ein Reibeisen an. Starker Haarausfall am Kopfe und in der Bartgegend. An einzelnen Stellen noch geringe feine Abschuppung. WaR. —. Urin stets frei von Eiweiß und Zucker. Ebenso innerer Organbefund stets normal. Entlassung aus klinischer Behandlung.

Es handelt sich in diesem Falle um einen 27 jährigen an sekundärer Lues erkrankten, aber sonst gesunden und kräftigen Mann, welcher innerhalb von 25 Tagen 8 Silbersalvarsaninjektionen (1,9) erhielt, welche sämtlich ohne die geringsten Störungen des Befindens oder irgendwelche Nebenerscheinungen vorzüglich vertragen wurden. Am Tage nach der letzten Injektion machte sich Fieber und stärkeres Krankheitsgefühl geltend. Am 2. Tage stellte sich intensiver Juckreiz an beiden Handinnenflächen und Fußsohlen ein, welcher weiterhin anhielt. Außerdem entwickelte sich an diesen Stellen intensive Rötung. Am 3. Tage kam es unter höherem Temperaturanstieg zu einer Angina mit weißem Belag auf beiden Tonsillen und am 4. Tage entwickelte sich an verschiedenen Stellen des Körpers ein scarlatiniformes Exanthem, welches im Verlaufe von weiteren 4 Tagen zu einer universellen nässenden mit Ödemen der Augenlider und des Penis einhergehenden Dermatitis führte. Als Komplikationen traten starke Conjunctivitis, starker Haarausfall und Furunculose hinzu. Dauer der Erkrankung 8 Wochen.

Nach dem vor kurzem durch Meirowsky veröffentlichten Bericht der Salvarsankommission des allgemeinen ärztlichen Vereins in Köln, welcher sich auf ein Beobachtungsmaterial von 225 780 Injektionen mit Alt-, Natrium- und Neosalvarsan bezieht, betrug die Gesamtzahl der dabei gemeldeten Hautschädigungen 48 (25 Frauen und 22 Männer, darunter 5 Todesfälle).

Bei dieser Zahl handelt es sich in 14 Fällen um schwere, fieberhafte, über mehrere Wochen sich hinziehende, exfoliative, nässende Dermatitiden. 8 Fälle, welche mit mehrtägigen Temperatursteigerungen verbunden waren und deren Krankheitsverlauf 1—2 Wochen dauerte, werden als mittelschwere Fälle aufgeführt, während bei dem Reste von 26 Fällen nur ganz leichte flüchtige Exantheme, Erytheme von kurzer Dauer, urticarielle oder scarlatiniforme Exantheme in Betracht kommen. Somit entfällt 1 Fall von Hautschädigung überhaupt auf 4703 Injektionen und 1 Fall universeller nässender Dermatitis auf 16 127 Injektionen. Vergleichen wir damit unsere Beobachtungen bei der Behandlung mit Silbersalvarsan so trifft 1 Fall allgemeiner Hautschädigung auf 222 Injektionen und 1 Fall nässender universeller Dermatitis auf nur 400 Injektionen. Es wäre also bei Zugrundelegung unseres Materials die



Neigung zur Entstehung von Dermatitis nach Silbersalvarsan viel größer (40 mal so groß) als bei den übrigen Salvarsanpräparaten, was ebenfalls aus den schon zahlreich in der Literatur vorliegenden Mitteilungen über Dermatitis nach Silbersalvarsan geschlossen werden darf und sich auch sonst mit unseren Erfahrungen deckt, da wir bei vielen Tausenden von Injektionen mit Neosalvarsan niemals eine schwerere Dermatitis auftreten sahen.

Wenden wir uns eingehenderer kritischer Betrachtung der beschriebenen Dermatitiden zu, so muß hervorgehoben werden, daß der tödliche Verlauf bei Fall 2 hätte vermieden werden können. Da die Patientin die Silbersalvarsaninjektionen, welche regelmäßig von Fieberanstiegen und heftigen Kopfschmerzen begleitet waren, durchweg sehr schlecht vertrug, hätte von weiterer Darreichung des Mittels Abstand genommen werden sollen, zum mindesten hätten nur ganz kleine Dosen in Anwendung gebracht werden dürfen. Vor allem aber hätte nach unseren jetzigen Kenntnissen über die Verhütung von Salvarsandermatitis das wenn auch nur flüchtige Exanthem nach der 5. und 7. Injektion als Warnung dienen müssen, die Silbersalvarsantherapie noch weiter fortzusetzen. Im Gegensatz zu diesem Falle traten bei den anderen 4 Fällen keinerlei prämonitorische Anzeichen für eine zu befürchtende Dermatitis in Erscheinung. Die Einspritzungen wurden von den betreffenden Patienten sämtlich ganz reaktionslos und ohne Temperaturerhöhungen vertragen und aus dem — einmal nach der 6., dreimal nach der 8. Injektion — auftretendem Exanthem entwickelte sich dann stets rasch das geschilderte schwere Krankheitsbild einer universellen Dermatitis. Bei Fall 1 würde die unangenehme Komplikation vielleicht verhütet worden sein, wenn die an Tabes dorsalis erkrankte Frau noch geringere Dosen erhalten hätte als dies in Berücksichtigung ihres Leidens schon der Fall gewesen war. Dreyfus hat auf die schlechte Verträglichkeit des Silbersalvarsans bei Tabikern besonders hingewiesen, für welche sich nur ganz geringe Dosierungen eignen und welche selbst bei einschleichender Therapie die sonst gebräuchliche Einzelgabe von 0,25 fast niemals vertragen, während bei Paralytikern hinwiederum große Dosen anstandslos gegeben werden können. Eine Bestätigung dieser Ansicht bringen die therapeutischen Versuche Siolis, welcher Paralytikern bis zu 10 g Gesamtmenge Silbersalvarsan injizierte und dabei nur zweimal Exantheme auftreten sah. Inwieweit vielleicht auch bei unseren übrigen Fällen die Dermatitis vermeidbar gewesen wäre, soll später noch erörtert werden.

Es wäre dann weiter die Frage zu prüfen, ob unsere sämtlichen Dermatitiden auf das Schuldkonto des Silbersalvarsans zu setzen sind. Einwandfreie Silbersalvarsanschädigung liegt bei den Fällen 4 und 5 vor, welche nur mit Silbersalvarsan allein behandelt wurden. Weniger



klar liegen die Verhältnisse bei den übrigen 3 Fällen, bei welchen eine kombinierte Silbersalvarsan-Sulfoxylatkur durchgeführt wurde. Am meisten kommt eine Sulfoxylatschädigung bei Fall 1 in Betracht, da Patientin im Anschluß an 6 Silbersalvarsaninjektionen 2 Sulfoxylatspritzen in 8tägigem Intervall bekam und erst 4 Tage nach der 2. Sulfoxylatspritze sich dann die Dermatitis entwickelte. Bis zum Auftreten der ersten Hauterscheinungen waren also seit der letzten Silbersalvarsaninjektion 14 Tage verflossen. Dagegen scheint bei Fall 2 und 3 mit größter Wahrscheinlichkeit das Silbersalvarsan die Ursache für die Entstehung der Dermatitis abgegeben zu haben. So wurde im Fall 2 das Sulfoxylat viel besser vertragen als das Silbersalvarsan und die ersten flüchtigen Exantheme stellten sich stets nur im direkten Anschluß an die Silbersalvarsaninjektionen ein. Auch bei Fall 3 trat die Hauterkrankung 5 Tage nach einer Silbersalvarsaneinspritzung auf.

Vollständig wird sich ja die Frage, welches von beiden Präparaten in den Fällen 1—3 als schuldiger Faktor anzusehen ist, nicht klären lassen. Nachdem aber die Behandlung hauptsächlich mit Silbersalvarsan durchgeführt wurde und in Berücksichtigung der eben angeführten Gesichtspunkte halten wir uns für berechtigt als ursächliches Moment für die Hautschädigungen das Silbersalvarsan ansprechen zu dürfen. Anfangs glaubten wir zwar, nachdem wir bei den ersten 800 Injektionen, bei welchen nur Silbersalvarsan allein zur Verwendung gelangte, niemals schwerere Hauterscheinungen konstatieren konnten, daß die Dermatitiden dem Sulfoxylat zugeschrieben werden müßten oder doch zum mindesten, entsprechend auch der Ansicht von Hahn, die Kombination von Silbersalvarsan mit Sulfoxylat das Auftreten von Hauterscheinungen begünstige. Ist doch durch die Mitteilungen von Key, sowie von Bruck und Sommer der Nachweis erbracht, daß Sulfoxylat schwere nässende Dermatitis hervorrufen kann. Wir wendeten deshalb späterhin Sulfoxylat überhaupt nicht mehr an und behandelten nur noch mit Silbersalvarsan allein, ohne aber dadurch, wie die Fälle 4 und 5 zeigen, Dermatitis als Folgeerscheinung ausschalten zu können. Außerdem liegen noch Berichte über 9 Fälle universeller Dermatitis nach alleiniger Silbersalvarsantherapie vor (Bruck und Sommer, Dreyfus, Fabry, Gennerich, Kerl, Knopf und Sinn, Riecke, Zieler).

Was Krankheitsbild und -verlauf anlangt zeigen unsere Fälle große Ähnlichkeit untereinander und unterscheiden sich auch nicht wesentlich von den nach anderen Salvarsanpräparaten und Quecksilber beschriebenen Dermatitiden. In unseren Fällen trat entweder im direkten Anschluß an eine Injektion oder bis 5 Tage nach einer solchen unter hohem Fieberanstieg ein Exanthem auf, welches zweimal ausgesprochen scarlatiniformen Charakter trug und sich in wenig Tagen universell über den ganzen Körper, den behaarten Kopf mit ein-



geschlossen, ausbreitete. In allen Fällen ging das Krankheitsbild mit Ödemen einher, welche sich im Gesicht sowie auf Hand- und Fußrücken am stärksten ausgeprägt fanden. In fast allen Fällen konnten wir sofort nach Ausbruch des Exanthems zahlreiche kleinste Bläschenbildung auf lebhaft geröteten Hautstellen konstatieren, während Pinkus als häufigen Befund bei der Salvarsandermatitis erhabene rote Stippchen in den Erythemherden erwähnt. Zwischen 2.—12. Tag sahen wir mit Ausnahme des leichter verlaufenden Falles 4 sonst regelmäßig Nässen sich einstellen, welches mit Vorliebe das Gesicht, die Extremitäten sowie sich berührende Hautstellen befiel und zwischen 11. bis 14. Tag pflegte dann Schuppung der Haut einzusetzen, welche sich nur in Fall 1 verzögerte, wo sie erst zu Beginn der 4. Krankheitswoche in Erscheinung trat. Erwähnenswerte Besonderheiten im Verlaufe bot Fall 5, bei welchem die Erkrankung mit einer Angina mit stärkerem weißem Belag einsetzte. Pinkus beschreibt solche Anginen als typisch für Salvarsandermatitis nach den früher üblichen intramuskulären Salvarsaneinspritzungen, bei welchen ungefähr 10 Tage nach der Salvarsaninjektion eine nekrotische Angina mit weißem Belag und hohem Fieber dem Ausbruch des Exanthems voranging. Als später dann die intramuskulären Injektionen durch die intravenösen ersetzt wurden kam dieser Beginn der Dermatitis aber kaum mehr zur Beobachtung. Bemerkenswert war bei diesem Fall ferner noch der am 2. Krankheitstage einsetzende heftige Juckreiz an beiden Handinnenflächen und Fußsohlen, welcher längere Zeit anhielt und dem erst später intensive Rötung der Haut an diesen Stellen folgte. Ganz ähnliche Erscheinungen konnten wir übrigens auch noch bei 2 Frauen beobachten, welche mit Silbersalvarsan behandelt wurden. Bei denselben trat ebenfalls an Handtellern und Fußsohlen nach prodromalem heftigem Juckreiz eine intensive Rötung der Haut auf, welcher nach Verlauf von etwa 10 Tagen eine stärkere lamellöse Abschuppung folgte. Daß in diesen beiden Fällen die Dermatitis auf die erwähnten Hautstellen lokalisiert blieb, darf wohl darauf zurückgeführt werden, daß die Silbersalvarsantherapie sofort abgebrochen wurde. In allen 3 Fällen zeigte die befallene Haut auffallend samtartiges Aussehen.

Auch die Folgeerscheinungen unserer Dermatitisfälle waren im großen ganzen die gleichen, wie sie uns schon von den Dermatitiden im Anschluß an Salvarsan- und Quecksilberbehandlung bekannt sind. So konnten wir mit Ausnahme von Fall 4 als gewöhnliche Begleitsymptome der Krankheit Furunculose, Decubitus, Schweißdrüsenabscesse, starken Haarausfall und beträchtliche Abmagerung feststellen. In 3 Fällen kam es, was bei den anderen Salvarsandermatitiden bisher weniger beschrieben wurde, nach Ablauf des Krankheitsprozesses zu brauner Pigmentation der Haut, welche



in Fall 3 so hochgradig war, daß die Haut des ganzen Körpers Bronzeton wie bei Addisonscher Krankheit angenommen hatte. Auffallend waren bei Fall 1 und 3 die profusen Schweiße während der Rekonvaleszenz, welche wochenlang anhielten und sich jeder Therapie gegenüber refraktär verhielten. Zu Mitbeteiligung der Schleimhaut, und zwar in Gestalt hochgradiger Conjunctivitis kam es in Fall 3 und 5. In ersterem Falle gesellte sich außerdem noch ein großes perforierendes Hornhautgeschwür auf dem l. Auge hinzu, welches zu Verlust des Sehvermögens auf diesem Auge führte. Stärkere Conjunctivitis bei Silbersalvarsandermatitis wird auch von Fabry, Nägeli und Riecke erwähnt und selbst schwerere Ulcera corneae sind schon einigemal als Komplikationen bei Dermatitiden in der Literatur verzeichnet. So berichten über je einen solchen Fall Bruck und Sommer nach Sulfoxylat, Hegner nach Neosalvarsan (0,45 + 0,6) und Zieler bei einer Quecksilberdermatitis nach 0,2 Kalomel.

Die schwerste Komplikation, welche wir zu Gesicht bekamen, bildete zweifellos in Fall 2 die ausgedehnte Haut- und Weichteilgangrän in der Damm- und Analgegend, wobei es zu einem riesigen Gewebsdefekt kam, welcher auch zur Todesursache für die Patientin wurde. Wenn auch kleinere Hautnekrosen in der Form eines Decubitus die häufigste Begleiterscheinung der Dermatitis bilden, so findet sich eine so ausgedehnte Gangrän wie in unserem Falle in der Literatur bisher noch nicht erwähnt. Nur Heller beschreibt einen ähnlichen Fall von männerfaustgroßem, bis auf die Dornfortsätze in die Tiefe reichendem Decubitus. Auffallend ist auch die Lokalisation dieser ausgebreiteten Nekrose. Während Decubitusgeschwüre an Hautstellen aufzutreten pflegen, welche einem länger dauernden Druck ausgesetzt sind, fällt diese Voraussetzung in unserem Falle fort. Ohne daß bei der Patientin ein hautschädigender Einfluß auf die Dammgegend nachgewiesen werden konnte, entwickelte sich spontan die oben geschilderte gewaltige Gangrän, welche nur in einer schweren Schädigung der den betreffenden Hautbezirk versorgenden Gefäße eine Erklärung findet. Eine solche dürfte am ersten der Arsenkomponente des Silbersalvarsans zuzuschreiben sein. Die Wirkung des Arsens im Organismus äußert sich bekanntlich in einer hochgradigen Erweiterung und Hyperämie des Capillargefäßsystems, und zwar besonders in dem Capillarsystem der Darm- und Magenschleimhaut. Aber auch im übrigen Körper macht sich diese Capillargefäßerweiterung geltend und hat sekundär ein oft erhebliches Sinken des Blutdruckes zur Folge, so daß die Blutzirkulation in beträchtlicher Weise geschädigt werden kann. Berücksichtigt man weiter, daß neben solcher Blutzirkulationsstörung das Arsen auch noch direkt schädigende Wirkung auf die Capillarwandungen ausüben kann, dann ließe sich wohl erklären, daß bei hochgradiger toxischer Arsenwirkung eine schwere



Ernährungsstörung einer Hautregion eintreten und dadurch Nekrose der Haut bedingt werden könnte.

Bevor wir zu dem wichtigsten Punkt in der Erörterung der Silbersalvarsandermatitis, nämlich der Möglichkeit einer Verhütung dieser äußerst unangenehmen Komplikation übergehen, wäre kurz auch noch die Frage der Ätiologie derselben als Folge toxischer Salvarsanwirkung zu streifen. Stern glaubt die Dermatitis auf Magen- und Darmstörungen zurückführen zu müssen, welche ihre Ursache in der Ausscheidung von Salvarsan auf der Magen- und Darmschleimhaut finden. Er nimmt an, daß es infolge einer Schädigung der Magen-Darmschleimhaut zur Resorption nicht genügend abgebauter Nahrungsstoffe kommt und diese plasmafremden Stoffe im Blute zirkulierend die Haut reizen und so Dermatitis erzeugen. Nach unseren Erfahrungen können wir uns dieser Auffassung nicht anschließen. Wenn auch Fall 3 Symptome deutlicher Magenstörung aufwies, so lagen doch bei den übrigen 4 Fällen nicht die geringsten subjektiven oder objektiven Störungen von seiten des Intestinaltraktus vor. Wir sind vielmehr geneigt, die Entstehung der Dermatitiden als eine direkte Hautschädigung durch das Salvarsan anzusprechen.

Wie schon angedeutet wurde, dürfte die wichtigste Frage die sein, inwieweit und ob überhaupt bei der Silbersalvarsantherapie eine Dermatitis verhütet werden kann. Gewiß nicht mit Unrecht bemerkt Pinkus: „daß das unberechenbare Auftreten der Dermatitis die große Furcht ist, welche das Salvarsan dem Therapeuten einflößt." Trotz des großen therapeutischen Wertes des Silbersalvarsans, welches sich nach unseren bisherigen klinischen Erfahrungen entsprechend auch der Ansicht der meisten Autoren, in der Behandlung der Syphilis dem Neosalvarsan sicher überlegen gezeigt hat und unter den Salvarsanpräparaten anscheinend eine überragende Stellung einnimmt, ist doch zu befürchten, daß gehäuftes Auftreten von Dermatitis viele Ärzte vor Verwendung dieses Präparates zurückschrecken lassen wird. Dies wäre aber äußerst bedauerlich, denn in dem Silbersalvarsan steht uns ein Mittel zur Verfügung, welches abgesehen von seiner Neigung zu Hautschädigungen weiter keine wesentlich die Gesundheit ungünstig beeinflussenden Nebenerscheinungen zeigt und durchweg eigentlich sonst recht gut vertragen wird.

Bei Durchsicht der bisher vorliegenden Veröffentlichungen über Dermatitiden nach Silbersalvarsan gewinnt man die Überzeugung, daß manche Dermatitis wohl vermeidbar gewesen wäre, wie wir dies auch bei unserem Fall 2 zugeben müssen. Bei der Silbersalvarsantherapie muß eben selbst den geringsten Änderungen im Subjektiv- wie Objektivbefinden größte Beachtung geschenkt werden und als wichtigster Grundsatz sollte gelten, daß jedes auch noch so flüchtige Exanthem, welches



nach Applikation von Silbersalvarsan in Erscheinung tritt, zu größter Vorsicht mahnen und am besten wohl überhaupt als Kontraindikation für weitere Anwendung dieses Mittels angesehen werden muß. Weiter erheischen noch alle diejenigen Fälle größte Vorsicht, bei welchen — wenn wir vom Spirochätenfieber bei manifester Lues nach der ersten Injektion absehen — im Anschluß an die Einspritzungen Fiebersteigerungen auftreten. Ganz besondere Berücksichtigung verdienen dabei diejenigen Kranken, welche analog dem Fieberverlauf bei Fall 2 bei jeder neuen Silbersalvarsaninjektion trotz gleichbleibender Dosis 2—3 Zehntel Grad höheres Fieber bekommen. Auch stärkere Beeinträchtigung des Wohlbefindens, Erbrechen und sehr heftige Kopfschmerzen dürfen nicht übersehen werden. Überhaupt verlangt das Silbersalvarsan eine streng individualisierende Therapie und jede schematische Behandlung ist unbedingt zu verwerfen.

Trotz genauester Beachtung der eben angeführten Gesichtspunkte wird es aber immer wieder Fälle geben (vgl. Fall 1, 3, 4 und 5), bei welchen jedes prämonitorische Zeichen einer drohenden Dermatitis vermißt wird. Um solche ohne jedes prodromale Symptom plötzlich eintretende Dermatitiden verhüten zu können, dürfte es sich empfehlen, eine Änderung des meist üblichen Behandlungsmodus vorzunehmen. Eine solche wäre nach 2 Richtungen hin möglich: einerseits durch Herabsetzung der Dosierung und andererseits vielleicht auch noch durch Einfügung größerer Intervalle zwischen den einzelnen Injektionen. In letzter Zeit sind wir denn auch dazu übergegangen bei Frauen die Dosis 0,2 und bei Männern 0,25 nicht mehr zu überschreiten.

v. Notthafft ist zwar der Überzeugung, daß hinsichtlich der Verträglichkeit des Mittels ein Geschlechtsunterschied nicht bestehe. Wenn auch seine Ansicht in gewisser Beziehung durch die Salvarsanstatistik der Kölner Salvarsankommission eine Bestätigung erfährt, welche ergab, daß sowohl an den Todesfällen nach Salvarsan wie auch an der Gesamtzahl der gemeldeten Hautschädigungen die Frauen wie Männer in ziemlich gleicher Weise beteiligt sind, so können wir bezüglich der Wirkung des Silbersalvarsans nach unseren Beobachtungen v. Notthafft nicht beipflichten. Während wir bei Männern unangenehme Nebenerscheinungen oder Störungen des Allgemeinbefindens kaum je zu sehen Gelegenheit hatten, war dies bei Frauen doch verhältnismäßig häufig der Fall und besonders stärkere Kopfschmerzen, Temperatursteigerungen sowie zuweilen auch Erbrechen konnten wir bei Frauen öfters konstatieren. Außerdem trafen von unseren 5 Dermatitisfällen 4 auf Frauen und nur einer auf Männer. Ebenso entfallen von 11 in der Literatur angeführten Dermatitiden nach Silbersalvarsan 7 auf Frauen und 4 auf Männer. Daraus dürfte sich wohl der Schluß ergeben, daß das Silbersalvarsan von Frauen durchschnittlich schlechter ver-



tragen wird als von Männern, was übrigens auch schon von anderen Seiten betont wurde, und daß zum mindesten bei Frauen die Disposition für Dermatitis eine größere ist. Deshalb rechtfertigt sich auch der Vorschlag bei diesen kleinere Einzelgaben als bei Männern zu geben und die Dosis 0,2 dabei nicht zu überschreiten.

Freilich kann der Einwand erhoben werden, daß zu geringe und kleine Gaben die Heilwirkung des Mittels beeinträchtigen könnten. Unsere an einer größeren Zahl von Fällen gemachten Erfahrungen haben aber ergeben, daß die Dosis 0,2 vollständig genügt und daß bei dieser Dosierung mit 12—14 Injektionen dasselbe günstige Heilresultat wie früher mit größeren Dosen (0,25 und 0,3) zu erzielen ist. Nach Sellei, welcher durch Einfuhrverbot während der politischen Wirren in Ungarn gezwungen war, sehr haushälterisch mit seinem geringen Vorrat von Silbersalvarsan umzugehen, sollen noch viel kleinere Mengen (0,04—0,1) genügen, um fast die gleiche symptomatische Wirkung wie bei den größeren Mengen von 0,15—0,3 zu bekommen. Ja selbst die Wassermannsche Reaktion sah er dabei ebenso häufig wie nach größeren Dosen in die negative Phase umschlagen. Auch Galewsky mißt vorsichtiger Dosierung größte Bedeutung zu und setzt bei Intervallen von nicht unter 4—5 Tagen als Höchstdosis für Frauen ebenfalls 0,2, für Männer 0,25 fest. Obwohl er mehrere Tausend Injektionen mit Silbersalvarsan gemacht hat bekam er dabei niemals eine Dermatitis zu Gesicht und er betont noch ausdrücklich, daß er bei keinem anderen Salvarsanpräparat so wenig Nebenwirkungen gesehen habe als beim Silbersalvarsan. In derselben günstigen Weise äußern sich Delbanco und Zimmern über das Mittel, welche bei 4000 Injektionen an 300 Fällen trotz ambulanter Behandlung unangenehme Folgeerscheinungen so gut wie nie sahen. Auch sie überschritten die Behandlung mit kleinsten Dosen von 0,05 beginnend und stets größere Intervalle einhaltend nie die Dosis 0,25.

Wie wichtig gerade bei den Salvarsanpräparaten vorsichtige Dosierung ist, um schwere Schädigung des Organismus zu vermeiden, ist am besten aus der Meirowskyschen Salvarsanstatistik ersichtlich, in welcher nachgewiesen ist, daß die unvermeidbare Gefahrenchance für Todesfälle bei Neosalvarsan 54 mal so groß wird, wenn die Dosis 0,6 als Einzelgabe überschritten wird. Diese Tatsache erbringt also den unumstößlichen Beweis, daß von einer bestimmten Grenze der Dosierung ab die Gefahrenchance in rapider Weise ansteigt.

Es wird sich deshalb empfehlen, beim Silbersalvarsan Vorsicht walten zu lassen, am besten 0,2 bei Frauen und 0,25 bei Männern als Höchstdosis festzusetzen und genügend große Intervalle zwischen den einzelnen Injektionen zu wählen. Beginnt man die Behandlung außerdem noch mit kleinen, einschleichenden Dosen,



worauf Kolle in seinen Richtlinien für die Therapie ganz besonderes Gewicht legt, und setzt beim Erscheinen prämonitorischer Anzeichen sofort mit der weiteren Silbersalvarsandarreichung aus, dann darf wohl erwartet werden, daß es gelingen wird die Dermatitis als Folgeerscheinung bei der Silbersalvarsantherapie auszumerzen. Damit dürfte dann aber einer uneingeschränkten Anwendung des infolge seiner großen therapeutischen Wirksamkeit so überaus wertvollen Präparates nichts mehr hindernd im Wege stehen.

Literatur.

Bruck und Sommer, Dermatol. Zeitschr. **29**, H. 3. — Delbanco und Zimmern, Med. Klin. 1920, Nr. 15. — Dreyfus, Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 31; Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 47, 48. — Fabry, Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 49. — Galewsky, Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 5. — Gennerich Berl. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 33, 34. — Hahn, Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 4. — Hauck, Med. Klin. 1919, Nr. 24. — Hegner, Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. **59**. 1917. — Heller, Dermatol. Zeitschr. **27**, H. 4, S. 246. — E. Hoffmann, Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 8. S. 222. — W. Hoffmann, Dermatol. Zeitschr. **28**, H. 5. — Kerl, Wien. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 17. — Key, Inauguraldissertation. Gießen. 1919. — Knopf und Sinn, Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 19. — Kolle, Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 2. — Meirowsky, Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 17. — Nägeli, Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 1917, Nr. 39. — Nathan, Dermatol. Zeitschr. **29**, H. 3. — v. Notthafft, Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 13. — Pinkus, Med. Klin. 1920, Nr. 3. — Riecke, Med. Klin. 1919, Nr. 14. — Schönfeld und Birnbaum, Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 38. — Sellei, Med. Klin. 1920, Nr. 12. — Sioli, Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 8. — Stern, Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 41. — Zieler, Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 4, S. 115, Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 12, S. 361.



Untersuchungen über die Nebenerscheinungen nach therapeutischen Embarininjektionen.

Von
Dr. med. et phil. **Hermann Hayek.**

(Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Innsbruck. Vorstand: Prof. J. Nevinny.)

In den letzten Jahren ist über eine Reihe von Fällen berichtet worden, in welchen nach therapeutischen Embarininjektionen recht unangenehme Nebenerscheinungen zu beobachten waren [Balban[1]), Cordes[5]), Fried[7]), Gappisch[8]), Lier[11]), Loeb[12]), Pap[16]), Planner[17]), Sowade[21]), Waller[24]) u. a.]. Der Verlauf dieser Nebenerscheinungen wird in den meisten Fällen folgendermaßen geschildert: unter mehr oder minder starken Störungen des subjektiven Allgemeinbefindens tritt hohes Fieber auf. Häufig gesellt sich noch die Eruption eines Exanthems hinzu. Nach ein bis zwei Tagen sind alle Erscheinungen ohne weitere üble Folgen wieder abgeklungen. In selteneren Fällen wurden aber auch ganz bedrohlich aussehende Kollapszustände mit starker Dyspnöe und schwerem Krankheitsgefühl beobachtet. Wir finden ferner die Angabe, daß diese Nebenerscheinungen, wenn sie sich überhaupt einstellen, fast ausnahmslos nach mehrfach wiederholten Embarininjektionen auftreten.

Die Erklärungsversuche, welche die einzelnen Autoren geben, sind sehr verschieden. Balban und Planner nehmen eine kumulative Wirkung an. Fried und Lier glauben an einen anaphylaktischen Prozeß. Am häufigsten finden wir als Erklärung das alte Schlagwort der Idiosynkrasie.

Angesichts der günstigen Beurteilung und ausgedehnten Anwendung, die das Embarin in der Luestherapie gefunden hat, schien es von Interesse, eine Aufklärung auf experimentellem Wege zu versuchen. Es wäre ja möglich, daß gewisse pharmakologische Eigenschaften des Embarins für diese Nebenerscheinungen verantwortlich gemacht werden könnten. Damit wäre aber auch die Möglichkeit gegeben, das Auftreten dieser unerwünschten Nebenerscheinungen durch Änderungen in der chemischen Konstitution des Präparates auszuschalten. Es muß allerdings an dieser Stelle betont werden, daß die genannten Nebenerscheinungen nur in einem kleinen Bruchteil der behandelten Fälle



auftreten, und daß die Embarininjektionen von der überwiegenden Mehrzahl der Patienten ohne störende Nebenwirkungen vertragen werden.

Theoretisch müssen wir daher als Ursache der Nebenerscheinungen folgende Möglichkeiten in Erwägung ziehen:

1. Eine Zersetzlichkeit des Präparates, die bei langer Lagerung oder nur unter bestimmten physikalischen Umständen eintritt, und die zur Bildung stark giftiger Umsatzprodukte führt.

2. Eine kumulative Wirkung.

3. Pharmakologische Eigenschaften des Präparates, die aber nur unter bestimmten biologischen Bedingungen Vergiftungserscheinungen machen.

4. Ein anaphylaktischer Prozeß.

5. Höhere Empfindlichkeit der betreffenden Patienten gegen die Embarinwirkung, die aber nicht auf dem Wege einer anaphylaktischen Sensibilisierung zustande kommt.

Es war die Aufgabe der vorliegenden Arbeit, diese verschiedenen Möglichkeiten experimentell durchzuarbeiten und so für die praktische Verwendung des Embarins Fingerzeige zu erhalten, wie die unerwünschten Nebenerscheinungen zu vermeiden wären.

I. Zersetzlichkeit des Embarins.

Nach den Mitteilungen des Herstellers (Chemische Fabrik „von Heyden", Radebeul bei Dresden) ist eine Zersetzlichkeit des Embarins in den Ampullen, wie sie in den Handel gebracht werden, auszuschließen, vorausgesetzt, daß das Präparat vor Licht und vor zu großer Wärme geschützt, aufbewahrt wird.

Auch meine eigenen Beobachtungen haben keinerlei Anhaltspunkte für eine Zersetzlichkeit der Embarinlösungen in den Ampullen gegeben. Das Aussehen der Lösung bleibt auch nach jahrelanger Lagerungszeit unverändert. Die zahlreichen toxikologischen Tierversuche, bei welchen Präparate aus den verschiedensten Packungen verwendet wurden, zeigten nie auffallende Schwankungen in der Giftigkeit des Präparates, was unvermeidlich gewesen wäre, wenn sich die Embarinlösung bei längerem Lagern oder bei bestimmten physikalischen Bedingungen unter Bildung stark giftiger Umsatzprodukte zersetzen würde. Auch bei der therapeutischen Anwendung müßten sich dann die beschriebenen Nebenerscheinungen bei einzelnen Packungen ganz regelmäßig einstellen. Wir finden aber auch bei den therapeutischen Berichten keinerlei derartige Angaben.

Die Frage der Zersetzlichkeit kann daher als Ursache der Nebenerscheinungen mit Sicherheit ausgeschlossen werden.



II. Kumulative Wirkung.

Zur Lösung dieser Frage ist eine eingehende Kenntnis der chemischen und toxikologischen Eigenschaften des Embarins nötig.

Das Embarin ist eine 6,6 proz. wäßrige Lösung von quecksilbersalicylsulfonsaurem Natron mit einem Zusatz von Acoin (Diparaanisylmonophenetyl-guanidinchlorhydrat) als lokales Anaestheticum. Das quecksilbersalicylsulfonsaure Natron enthält rund 45 % Quecksilber. Es ist eine komplexe Verbindung, d. h. die Quecksilber-Ionenreaktionen treten überhaupt nicht oder erst allmählich nach Zersetzung durch längere Einwirkung der betreffenden Reagenzien auf. Müller, Schöller und Schrauth[13]) haben nachgewiesen, daß die Giftwirkung derartiger komplexer Quecksilberverbindungen als eine Wirkung des Gesamtmoleküls aufzufassen ist, ohne daß aber die Eigenwirkung der organischen Komponente erheblichere Unterschiede in der typischen Quecksilbergiftwirkung hervorzurufen pflegt.

Auch beim Embarin konnte ich in zahlreichen toxikologischen Versuchen am Hund, Kaninchen und Meerschweinchen keinerlei bemerkenswerte Abweichungen von der typischen Quecksilbervergiftung beobachten: bei der akuten Embarinvergiftung steht die Gefäß- und Herzwirkung im Vordergrunde. Bei der subakuten und chronischen Vergiftung führt die toxische Enteritis und Nephritis zum Tode. Die Ergebnisse meiner toxikologischen Versuche waren kurz zusammengefaßt folgende:

Lokalwirkung bei subcutaner Injektion:

Größere Dosen bewirken die Bildung ausgedehnter Infiltrate mit Neigung zu Nekrosen und eitriger Gewebseinschmelzung (am Hund stärker als am Kaninchen).

Bei gleicher Versuchsanordnung war aber diese Lokalwirkung des Embarins entschieden geringer als die des Asurols (Doppelsalz aus Quecksilbersalicylat und amidooxybuttersaurem Natron). Beide Präparate haben sich übrigens am Menschen in therapeutischen Dosen als recht reizlos bewährt.

Giftigkeit für Kaninchen bei subcutaner Injektion:

Dosis tolerata :	bis 40 mg	Quecksilber	pro	Kilogramm	Gewicht
Dosis toxica :	bis 60 ,,	,,	,,	,,	,,
Dosis letalis :	von 60 ,,	,,	,,	,,	,,

Giftigkeit für Kanichen bei intravenöser Injektion:

Dosis tolerata :	bis 10 mg	Quecksilber	pro	Kilogramm	Gewicht
Dosis letalis :	von 20 ,,	,,	,,	,,	,,

Die hämolytische Wirkung der Embarinlösung ist sehr gering:

Eine 3 proz. Lösung (in physiolog. Kochsalz) z. B. löste im Zählkammerversuch von 202 Erythrocyten in 1/2 Std. nur 46, in 1 Std. 91.



Ausscheidungsverhältnisse:

Sowohl bei der subcutanen als auch bei der intravenösen Zufuhr wird weitaus der größte Teil des eingeführten Quecksilbers mit dem Harn ausgeschieden. Nur bei schweren enteritischen Erscheinungen während der chronischen Vergiftung treten größere Quecksilbermengen auch im Kot auf.

Die Hauptmenge des Quecksilbers wird schon in den ersten Tagen ausgeschieden, jedoch bleiben geringere Mengen und Spuren noch längere Zeit im Harn nachweisbar.

Loeb[12]) konnte ähnliche Ausscheidungsverhältnisse auch beim Menschen feststellen.

Hält man sich die Wasserlöslichkeit des Embarins, die den längeren Bestand subcutaner Quecksilberdepots sicher nicht begünstigt, sowie die genannten Ausscheidungsverhältnisse vor Augen, so läßt sich das Auftreten einer kumulativen Wirkung bei therapeutischen Embarininjektionen im voraus als unwahrscheinlich bezeichnen.

Experimentell maßgebend waren aber in dieser Richtung die beim Studium anaphylaktischer Schockerscheinungen durchgeführten Versuche mit öfter wiederholten großen Dosen (vgl. Tabelle I). Bei keinem dieser Versuche konnte eine kumulative Wirkung festgestellt werden. Die Quecksilberausscheidung scheint vielmehr in der Hauptsache so rasch vor sich zu gehen, daß sich bei geteilten Dosen die tödliche Dosis sogar wesentlich überschreiten läßt, ohne daß die Tiere zugrunde gehen. Ein Kaninchen erhielt z. B. 6 Tage lang täglich intravenös ein Drittel der tödlichen Dosis, und trotzdem erholte sich das Tier wieder.

Auf Grund derartiger Versuche kann eine kumulative Wirkung des Embarins als Ursache der therapeutischen Nebenerscheinungen mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

III. Pharmakologische Eigenschaften des Embarins, die aber nur unter bestimmten biologischen Bedingungen zu Vergiftungserscheinungen führen.

Diese Möglichkeit wird durch die in einzelnen Fällen beobachteten kollapsartigen und dyspnoischen Zustände nahegelegt. Derartige Zwischenfälle — hervorgerufen durch bestimmte pharmakologische Eigenschaften des Embarins — werden besonders dann zu erwarten sein, wenn es sich um Patienten handelt, die eine schwere Schädigung der Kreislauforgane oder schwerere funktionelle Störungen des nervösen Regulationsapparates für Kreislauf oder Atmung aufzuweisen haben. Wäre die Ursache solcher Zwischenfälle in derartigen pathologischen Veränderungen oder Funktionsstörungen zu suchen, dann müßten auch im Tierversuch spezielle Wirkungen des Embarins auf Kreislauf und Atmung nachweisbar werden.



Es war die Aufgabe der folgenden Versuche, über die diesbezüglichen pharmakologischen Eigenschaften des Embarins Aufklärung zu bringen.

Versuche am freigelegten Froschherz. Technik: Frosch in Äthernarkose gefenstert; graphische Darstellung der Herzkontraktionen; Embarininjektionen in den Rückenlymphsack.

Die Giftigkeit des Embarins für den Frosch wurde durch Vorversuche bestimmt:

bis 0,8 mg Quecksilber keine tödliche Vergiftung;

2 mg bis 8 mg Quecksilber tödliche Vergiftung in 8 bis 10 Stunden;

über 2 mg Quecksilber rasche tödliche Vergiftung.

Die Ergebnisse der mit systematischer Dosensteigerung durchgeführten Versuche waren folgende:

1. Nicht tödliche oder langsam tödliche Dosen zeigen keine akute Herzwirkung.

2. Schnell tötende Dosen bewirken rasch — meist schon nach etwa 10 Minuten — extrasystolische Unregelmäßigkeiten und eine schlechtere diastolische Füllung des Herzens; dann zunehmende Herzmuskelinsuffizienz. Aber auch bei diesen Versuchen tritt keine akut einsetzende Herzwirkung auf, sondern die Herzschädigung geht parallel mit der tödlichen Vergiftung.

Es kann also eine akute Herzschädigung durch therapeutische Embarindosen mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

Blutdruckversuche am Kaninchen: Übliche Technik; Urethannarkose mit leichtem Ätherrausch. 3 Versuche mit subcutanen Embarininjektionen (nicht toxische Dosen). Die Blutdruckkurve zeigt nur wenig bemerkenswerte Schwankungen. Sie zeigt im Verlaufe von etwa einer halben Stunde nach den Injektionen eine Senkung um 10 bis 25 mm Quecksilber, dann wieder langsames Ansteigen bis zur Norm.

3 Versuche mit intravenösen Embarininjektionen:

2 Versuche mit je 5 Injektionen von $^1/_{10}$ der tödlichen Dosis in Pausen von etwa 20 Minuten.

1 Versuch mit 3 Injektionen von je $^1/_2$ der tödlichen Dosis in Pausen von etwa 20 Minuten.

Ergebnis: Nach jeder Injektion folgt sogleich ein jäher Druckabfall um 20 bis 40 mm Quecksilber, dann folgt langsamer Wiederanstieg; bei den ersten Injektionen bis über die Norm, bei den letzten Injektionen meist nicht mehr ganz bis zur Norm.

Eine kumulative Wirkung war trotz der raschen Wiederholung der Injektionen in keinem Falle zu beobachten.

Zur Analyse dieser Embarin-Blutdruckkurve wurden weitere Versuche mit den beiden getrennten Bestandteilen des Embarins durchgeführt.

2 Versuche mit Quecksilber-salicylsulfosaurem Natron (gleiche Dosierung wie beim Embarin): es fehlt nach den intravenösen Injektionen die initiale Blutdrucksenkung; die Kurve steigt ganz allmählich unter Schwankungen etwas über die Norm (maximal um 24 mm Quecksilber).

2 Versuche mit Acoin (Dosierung entsprechend den Embarinversuchen mit intravenöser Injektion): sofort nach der Injektion jäher Druckabfall um 20 bis 40 mm Quecksilber; dann langsamer Wiederanstieg, der aber die Norm nicht mehr ganz erreicht; keine kumulative Wirkung wiederholter Injektionen

Die Blutdruckkurve nach Embarininjektionen setzt sich demnach aus einer jähen Blutdrucksenkung (Acoinwirkung) und einer langsam einsetzenden Blutdrucksteigerung von mäßiger Stärke (Wirkung des Quecksilber-salicylsulfosauren Natrons) zusammen. Für die praktische



Frage der therapeutischen Nebenwirkungen lassen sich aus diesen Versuchen folgende Folgerungen ziehen:

1. Die blutdrucksteigernde Wirkung des Embarins ist auch nach intravenösen Injektionen so mäßig und setzt so langsam ein, daß selbst bei schweren Kreislauferkrankungen (z. B. vorgeschrittene Arteriosklerose) nach therapeutischen Embarindosen keinerlei Kreislaufstörungen erwartet werden können.

2. Eher könnte die akut einsetzende Blutdrucksenkung durch Acoin (z. B. bei schwerer Myodegeneratio oder bei schlecht kompensierten Herzfehlern) zu Kompensationsstörungen Anlaß geben. Es finden sich aber in der Literatur keinerlei Angaben, daß die von den schweren Formen der Nebenerscheinungen betroffenen Patienten schwer herzkrank gewesen wären. Außerdem müßte ein zweites Moment zufällig hinzutreten. Bei subcutanen Embarininjektionen war ja die blutdrucksenkende Acoinwirkung durchaus nicht ausgeprägt. Es müßte daher bei den therapeutischen intramuskulären Embarininjektionen durch zufälliges Anstechen einer größeren Vene ein Teil des injizierten Embarins rasch in den Kreislauf gelangen.

Atemversuche am Kaninchen. Technik nach Dresser und Impenz[6]): Zählung der Atmungsfrequenz und Messung des Einzelvolumens sowie des Gesamtvolums der Respiration in $^1/_2$ Minute; Atemmaske; widerstandslose Wasserventile; Ausschaltung reflektorischer Dyspnöen durch Schmerz, Aufregung usw. Die Versuche dürfen nicht früher begonnen werden, bevor sich die aufgebundenen Tiere nicht vollkommen beruhigt und an die Atemmaske gewöhnt haben.

Es wurden folgende Versuche durchgeführt:

mit subcutaner Embarininjektion:

1 Versuch mit toxischer Dosis,

1 Versuch mit nichttoxischer Dosis,

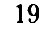
2 Versuche mit tödlichen Dosen (Exitus in beiden Fällen am folgenden Tag);

mit intravenöser Embarininjektion:

3 Versuche mit tödlichen Dosen (Exitus nach 4 bis 5 Tagen).

Ergebnis: weder nach subcutanen noch nach intravenösen Injektionen, weder nach nichttoxischen, toxischen oder tödlichen Dosen konnte eine länger dauernde dyspnoische Alteration der Respiration festgestellt werden (Unregelmäßigkeiten der Frequenz und des Einzelvolums bei verringertem Gesamtvolum der Respiration). Nur während der Injektionen selbst waren kurz dauernde (reflektorische) Unregelmäßigkeiten zu verzeichnen. Sonst trat eher eine leichte *sedative* Wirkung des Embarins auf die Atmung hervor.

Die dyspnoischen Nebenerscheinungen nach therapeutischen Embarininjektionen können daher nicht auf eine primäre Alteration der Atmungsregulierung zurückgeführt werden, sondern müssen ebenfalls in sekundären (reflektorischen) Momenten ihre Ursache haben.





Zusammenfassend läßt sich also sagen: Es besteht zwar die theoretische Möglichkeit, daß die blutdrucksenkende Acoinwirkung bei Patienten mit schweren Schädigungen des Kreislaufs unter bestimmten Zufälligkeiten zu Kompensationsstörungen Anlaß geben könnte. Für eine gesetzmäßige Erklärung der kollapsartigen und dyspnoischen Nebenerscheinungen genügt aber diese Möglichkeit nicht. Das Embarin zeigt keine so ausgesprochene Wirkung auf Kreislauf und Atmung, daß eine erschöpfende Erklärung der genannten Nebenerscheinungen auf pharmakologischer Basis möglich wäre.

IV. Ein anaphylaktischer Prozeß.

Unsere Anschauungen über die Überempfindlichkeitserscheinungen — namentlich bei der parenteralen Verdauung von artfremdem Eiweiß — werden heute in erster Linie durch die Anaphylatoxintheorie von Friedberger beherrscht. (Durch ungenügend raschen Abbau des (bakteriellen oder nichtbakteriellen) Eiweißes kommt es zu einer Bildung giftiger Zwischenprodukte (anaphylatoxische Substanzen). Nun gelang es aber auch [Bordet[3]), Nathan[14]), Sachs[19]) u. a.] durch stickstofffreie Substanzen experimentell anaphylaktische Schockerscheinungen zu erzeugen (Temperatursturz, Kollaps, Krämpfe, schwere Dyspnöe). So konnte durch intravenöse Injektionen von Serum, das mit Agar, Stärke, Inulin digeriert worden war, am Meerschweinchen passive Anaphylaxie hervorgerufen werden.

Seither ist man vielfach geneigt, den Begriff der Anaphylaxie auch auf solche Vergiftungserscheinungen auszudehnen, die ohne sensibilisierende Einführung artfremden Eiweißes zustandekommen.

Embarin wirkt in vitro hemmend auf die Blutgerinnung. Es waren daher für die Auffassung der Embarin-Nebenerscheinungen als anaphylaktischer Prozeß namentlich jene neueren Anschauungen von Interesse, welche einen kausalen Zusammenhang zwischen Änderungen der Blutgerinnbarkeit und anaphylaktischen Schockerscheinungen annehmen. Von solchen Anschauungen und ihren experimentellen Grundlagen seien folgende angeführt:

Kretschmer[10]) konnte im Tierversuch anaphylaktische Schockerscheinungen durch Injektionen gerinnungshemmender und gerinnungsbeschleunigender Substanzen herbeiführen.

Starkenstein[22]) erhielt ähnliche Erscheinungen mit den Natronsalzen von Säuren, welche Calcium ausfällen. Diese Schockerscheinungen lassen sich durch prophylaktische Chlorcalciuminjektionen verhindern, und selbst bei schon eingetretener Vergiftung sind die Tiere durch Chlorcalciuminjektionen noch zu retten.

Szymanovsky[23]) erhielt am Meerschweinchen anaphylaktische Erscheinungen durch eiweißfällende Substanzen.



Behring[2]) endlich glaubte als unmittelbare Ursache des anaphylaktischen Schocks die Bildung von Blutplättchen-Thromben mit nachfolgender Gehirnembolie annehmen zu können.

Gutmann[9]) hat unter sorgfältiger Ausschaltung des Wasserfehlers die bekannten Nebenerscheinungen nach Salvarsaninjektionen als „anaphylaktische" Erscheinungen angesprochen. Fried und Lier (l. c.) sind der Ansicht, daß auch die Embarin-Nebenerscheinungen auf einen anaphylaktischen Prozeß zurückgeführt werden müssen.

Experimentelle Untersuchungen darüber, ob durch wiederholte Embarininjektionen unter bestimmten Bedingungen regelmäßig Schockerscheinungen von anaphylaktischem Charakter auftreten, schienen daher von Interesse.

In diesen Versuchen mußte die Beantwortung folgender Fragen angestrebt werden:

1. Wirkt das Embarin, das in vitro gerinnungshemmend wirkt, auch intravasal am lebenden Tier gerinnungshemmend?

2. Gelingt es durch wiederholte Embarininjektionen unter gewissen Bedingungen regelmäßig Schockerscheinungen zu erzeugen? Und lassen sich diese Schockerscheinungen durch prophylaktische Chlorcalciuminjektionen verhindern? (Damit wäre ja eventuell ein Weg für die rationelle Bekämpfung der klinischen Nebenerscheinungen gegeben.)

3. Ist es möglich, das Serum eines Tieres durch präparierende Embarininjektionen für ein zweites Tier der gleichen Art giftig zu machen? (Passive Anaphylaxie).

4. Kommt es nach toxischen Embarininjektionen im Sinne der Behringschen Theorie zur Bildung von Blutplättchenthromben, die durch Embolien einen Shock auslösen könnten?

Versuche über Hemmung der Blutgerinnung durch Embarininjektionen.

Technik (Methode Vierordt): Das Blut wird aus reiner Schnittwunde, die eine kleine Arterie trifft (Kaninchenohr) in eine 5 cm lange Glascapillare aufgesogen. Dann wird ein mit Alkohol und Äther entfettetes weiches Roßhaar langsam durchgezogen und die Zeit bestimmt, in der sich am Haar haftende Gerinnsel bilden.

Die Methode gibt bei sorgfältiger Arbeit sehr konstante Werte. Zur Gewinnung verläßlicher Zahlen wurden zahlreiche Bestimmungen ausgeführt und nur die Mittelwerte aus je zwei Kontrollversuchen verwendet.

Als normale Gerinnungszeit wurde ermittelt:

für Kaninchen . . . . 1′ 30″ bis 2′ 15″
für Meerschweinchen . . . . 1′ 20″ bis 2′ 10″

Versuche am Meerschweinchen mit subcutanen Embarininjektionen: 2 Versuche mit der Dosis von $^1/_2$ ccm: ein Tier zeigt starke Vergiftungserscheinungen mit nachfolgender Erholung; das zweite Tier geht nach 8 Tagen zugrunde.

Gerinnungsbestimmung: am ersten Tage alle 2 Stunden,
an den folgenden 8 Tagen täglich 2 mal.



Ergebnis: die Gerinnungszeit bleibt immer in normalen Grenzen.

5 Versuche mit rascher tötenden Dosen: keine Schockerscheinungen; die Tiere gehen nach 1 bis 4 Tagen ein.

Gerinnungsbestimmung: am ersten Tage alle 2 Stunden,
an den folgenden Tagen täglich 2 mal.

Ergebnis: die Gerinnungszeit bleibt immer in normalen Grenzen.

Mit intravenöser Injektion: 2 Versuche mit $^1/_2$ ccm Embarin (die Tiere zeigen direkt im Anschluß an die Injektion vorübergehende Kollapserscheinungen und gehen im Laufe der nächsten Tage ein).

Gerinnungsbestimmung: $^1/_2$ Stunde nach der Injektion und dann am ersten Tage alle 2 Stunden.

Ergebnis: die Gerinnungszeit bleibt immer in normalen Grenzen.

Versuche mit intravenöser Injektion am Kaninchen:

1 Versuch mit 1,3 cmm Embarin (kein Schock, Exitus am 3. Tage).

1 Versuch mit 2,6 ccm Embarin (leichter Kollaps im direkten Anschluß an die Injektion; Exitus im Verlauf der folgenden Nacht).

Gerinnungsbestimmungen und Ergebnis wie bei den vorhergehenden Versuchen.

1 Versuch mit 3,9 ccm Embarin (unmittelbar nach der Injektion schwerer Kollaps und Exitus nach etwa 10 Minuten unter schwerster Dyspnöe).

Gerinnungszeit vor der Injektion: 2′ 0″.

Zwei Bestimmungen während des Kollapses: 3′ 15″,
4′ 10″.

Zusammenfassendes Ergebnis: Eine Erhöhung der Gerinnungszeit war nur im letzten Versuch nachzuweisen. Diese Gerinnungshemmung muß aber hier eindeutig auf die erhöhte Venösität des Blutes während des Erstickungstodes bezogen werden. Bei keinem der übrigen Versuche konnte eine Gerinnungshemmung durch Embarin nachgewiesen werden, auch nicht nach rasch tötenden Dosen, die zu ausgesprochenen Schockerscheinungen geführt haben. Es läßt sich — jedenfalls wegen der bei einer bestimmten Dosierung einsetzenden tödlichen Embarinvergiftung — nicht jene Embarinkonzentration im Blut erreichen, bei welcher (die in vitro nachweisbare) Gerinnungshemmung beginnt.

Folgerung: Es besteht keine Berechtigung, die Nebenerscheinungen nach therapeutischen Embarininjektionen mit einer Änderung der Blutgerinnbarkeit in kausale Beziehung zu bringen.

Versuche über anaphylaxieähnliche Schockerscheinungen nach wiederholten Embarininjektionen.

In diesen Versuchen wurde unter systematischer Steigerung der Dosierung, beginnend mit wiederholten kleinen Dosen bis zur schnellen Wiederholung tödlicher Dosen, geprüft, ob sich unter gewissen Dosierungsbedingungen im Anschluß an die Wiederholung der Injektionen regelmäßig Schockerscheinungen einstellen. Derartig gesetzmäßig wiederkehrende Erscheinungen könnten als ein anaphylaktischer Prozeß gedeutet werden, d. h. es wäre die Annahme berechtigt, daß die Tiere



durch eine vorhergehende Embarineinverleibung gegen Embarin überempfindlich (sensibilisiert) werden.

Nachdem Schlecht[20]) bei schockartigen Vergiftungserscheinungen durch Salvarsan und Arsenophenylglycin eine erhebliche Steigerung der Eosinophilie im Blute beobachtet hat, schien es von Interesse auch bei den Versuchen mit Embarin die Eosinophilie im Blute der Versuchstiere zu kontrollieren.

Die Ergebnisse dieser Versuche finden sich in folgender Tabelle (I) zusammengestellt.

Tabelle I.

	Dosis (intravenös)	Schockerscheinungen	Hg-Vergiftung	Eosinophilie-steigerung
Keine Überschreitung der tödlichen Dosis.	20 Tage tägl. $^1/_{20}$ der tödl. Dosis	keine	leichte enteritische Erscheinungen mit rascher Erholung	1—2,5%
	10 Tage tägl. $^1/_{10}$ der tödl. Dosis	keine	leichte Hg-Vergiftung mit rascher Erholung	max. 7,5%
	8 Tage tägl. $^1/_8$ der tödl. Dosis	keine	ebenso	2—2,5%
	5 Tage tägl. $^1/_5$ der tödl. Dosis	keine	leichte Vergiftung mit Erholung	4—6%
	4 Tage tägl. $^1/_4$ der tödl. Dosis	keine	ebenso	2—4%
	3 Tage tägl. $^1/_3$ der tödl. Dosis	keine	ebenso	4—6%
	2 Tage tägl. $^1/_2$ der tödl. Dosis	n. ausgesprochen	Vergiftung m. Erholung	max. 7,5%
Überschreit. d. tödl. Dosis*)	6 Tage tägl. $^1/_3$ der tödl. Dosis	keine	ebenso	5—6%
	Ebenso	keine	ebenso	4—5%
	5 Tage tägl. $^1/_2$ der tödl. Dosis	nicht ausgesprochen	tödl. Vergiftung in 5 Tagen	max. 12%
Wiederholung der tödlichen Dosis.	2 mal tödl. Dosis in $^1/_2$st. Pause	gleich nach 2. Inj. Erholung	Exitus i. Lauf der folgenden Nacht	max. 18%
	ebenso	ebenso	Exitus 1 Stunde nach 2. Injektion	max. 22%
	ebenso	gleich n. 2. Inket. keine vollst. Erhlg.	Exitus $1^1/_2$ Stund. nach 2. Injekt.	max. 10%
	ebenso	gleich n. 2. Injekt. Erholung	Exitus $3^1/_2$ Stund. nach 2 Inj.	max. 24%
	3 mal tödl. Dosis mit je $^1/_2$ stünd. Pause	nach 1. Inj. nach 2. u. 3. Inj. n. ausgesprochen	Exitus 1 Std. nach 3. Inj.	max. 13%

*) Diese Versuche zeigen besonders deutlich, daß das Embarin keine kumulative Wirkung hat.



NB. Die Eosinophilie am normalen Kaninchen schwankt nach zahlreichen Kontrollversuchen zwischen 2 und 9 %. Am gleichen Tier konnten unter normalen Verhältnissen innerhalb 14 Tagen Schwankungen von 1—3 % nachgewiesen werden.

Ergebnis: 1. Ein regelmäßiger initialer Schock im direkten Anschluß an intravenöse Embarininjektionen ist am Kaninchen erst dann zu erzielen, wenn man tödliche Dosen — die einzeln die Tiere etwa in zwei bis drei Tagen töten würden — rasch, etwa in halbstündigen Pausen wiederholt. Diese Schockerscheinungen sind aber jedenfalls schon durch eine akute Quecksilberwirkung auf Herz und Gefäße zu erklären. Besonders der letzte Versuch, bei dem die Schockerscheinungen schon nach der ersten Injektion auftraten, spricht mit absoluter Sicherheit gegen den anaphylaktischen Charakter dieser Erscheinungen. Mit geringeren Dosen lassen sich nur unregelmäßig leichtere Symptome erzielen, die keineswegs eindeutig als anaphylaktische Erscheinungen gewertet werden können.

2. Regelmäßig tritt hingegen eine Steigerung der Eosinopihlie im Blute der Versuchstiere auf. Diese Steigerung wächst mit zunehmender Dosis und erreicht nach tödlichen Dosen beträchtliche Grade.

Folgerung: Auf Grund der Tierversuche ist man nicht berechtigt, die Möglichkeit einer anaphylaktischen Sensibilisierung gegen Embarin durch vorhergehende Embarininjektionen anzunehmen. Die Steigerung der Eosinophilie gestattet uns nur auf das Vorhandensein von Substanzen im Blut zu schließen, die eine chemotaktische Wirkung auf die eosinophilen Zellen im Knochenmark ausüben.

Versuche über die Verhinderung des Embarinschocks durch prophylaktische Chlorcalciuminjektionen.

Obwohl, wie oben erwähnt, die Schockerscheinungen nach wiederholten tödlichen Embarininjektionen als akute Quecksilbervergiftung aufzufassen sein dürften, und intravasal am lebenden Tier keine Hemmung der Blutgerinnung durch Embarin nachzuweisen war, wurden doch einige Versuche mit der Prophylaxe durch Chlorcalciuminjektionen nach Starkenstein angeschlossen. Ein positives Ergebnis dieser Versuche wäre ja für die Verhinderung der Embarinnebenwirkungen möglicherweise von praktischer Bedeutung.

In der Tabelle II (S. 295) finden sich diese Versuche zusammengestellt.

Ergebnis: Es ist nicht möglich, den initialen Schock nach wiederholten tödlichen Embarininjektionen durch prophylaktische Chlorcalciuminjektionen zu beeinflussen. Auch die Erhöhung der Eosinophilie wird nicht verändert.

Folgerung: Es ist keine begründete Aussicht vorhanden, die Nebenerscheinungen nach Embarininjektionen in der therapeutischen Praxis durch eine Chlorcalciumprophylaxe verhindern zu können.



Tabelle II

Embarin	Chlorcalcium	Schock	Vergiftung	Eosinophilie
5 Tage tägl. 1/2 tödl. Dosis	tägl. 0,5 $CaCl_2$ subc.	keiner, wie auch ohne $CaCl_2$	Exitus am 6. Tage	max. + 14,5%
3h und 3h30′ tödl. Dosis	8h und 2h 0,5 $CaCl_2$ subcutan	nach 1. Injekt. leicht, nach 2. Inj. stark	Exitus 35′ nach 1. Inj.	max. + 13,0%
3h15′, 3h45′ u. 4h15′ tödl. Dosis	8h und 3h 0,5 $CaCl_2$ subcutan	nach 2. u. 3. Injekt. leicht	Exitus im Laufe der flg. Nacht	max. + 23 %
2h15′, 2h45′ tödl. Dosis	8h und 2h 0,5 $CaCl_2$ subcutan	nach 2. Injekt. deutlich	Exitus 2 Std. nach 1. Inj.	max. + 17 %
5h′45, 6h15′ tödl. Dosis	3 Tage vorher tägl. 0,5 $CaCl_2$ subcut. und knapp vor der 1. Injekt.	nach 2. Injekt. deutlich	Exitus 2 Std. nach 1. Inj.	max. + 17 %
5h30′, 6h tödl. Dosis	4 Tage vorher tägl. 0,5 $CaCl_2$ u. knapp vor der 1. Injekt.	nach 1. Injekt. leicht, nach 2. Inj. schwer	Exitus 40′ nach 1. Inj.	max. + 12 %
5h und 5h30′ tödl. Dosis	4 Tage vorher tägl. 0,5 $CaCl_2$ am Tage der Injekt. 2 mal $CaCl_2$	nach 2. Injekt. deutlich	Exitus 1 Std. nach 1. Inj.	max. + 11 %
4h und 4h30′ tödl. Dosis	3 Tage vorher und am Versuchstag je 2 mal 0,5 $CaCl_2$	nach 2. Injekt. deutlich	Exitus am folg. Tage	max. + 17 %

Versuche über passive Übertragung des Embarinschocks.

Wenn es auch nicht gelungen war, im Tierversuch nach wiederholten, nicht tödlichen Embarininjektionen anaphylaktische Schockerscheinungen hervorzurufen, so war es doch — besonders angesichts der gesteigerten Eosinophilie — von Interesse, zu untersuchen, ob das Serum von Tieren, welche Embarininjektionen erhalten haben, an anderen Tieren gleicher Art bei intravenöser Einverleibung Vergiftungserscheinungen hervorruft. Im bejahenden Fall wäre bei der Embarinvergiftung neben der Quecksilberwirkung auch die Bildung besonderer giftiger Abbauprodukte oder Reaktionsprodukte anzunehmen. Auch damit wäre für die Praxis die Anregung gegeben, diese giftigen Reaktionsprodukte durch Veränderung der chemischen Konstitution des Embarins auszuschalten.

Technik: Blutentnahme aus dem Kaninchenohr unter aseptischen Kautelen; Gerinnung unter Eiskühlung; der Blutkuchen wird mit einem feinen Glasstab abgelöst und rasch zentrifugiert; das klare Serum wird abgesaugt auf Körpertemperatur erwärmt und in Dosen von 2 bis 3 ccm einem zweiten Kaninchen intravenös injiziert.



In den folgenden Versuchen (Tabelle III) wurden die verschiedenen Möglichkeiten einer passiven Embarinsensibilisierung systematisch durchgearbeitet.

Tabelle III

	aktives Tier		passives Tier	
	Embarindosis	Blutentnahme	intravenöse Serum-injektion	Vergiftung
Die aktiven Tiere haben einen Schock erlitten.	2h und 3h30′ je 1 ccm intravenös	20′ nach 2. Inj. kurz vor Exitus	2 Tiere à 2 und 3 ccm	keine
	3 Tage hintereinander je 0,5 ccm, am 4. Tage 1 ccm intravenös	1/2 Stunde nach 4. Inj. (Schock)	2 Tiere je 3 ccm	keine
	7 mal jeden 2. Tag 0,2 ccm Embarin intravenös; am 14. Tag 1 ccm.	am 6., 12. und 14. Tag	3 Tiere je 3 ccm 1 Tier je 2 ccm	keine
Die aktiven Tiere haben eine präpar. Inj. erhalten	1. Tag 0,5 ccm intravenös	am 2., 4., 8. Tag	3 Tiere je 3 ccm	keine
	1. Tag 1 ccm intravenös	am 2., 4., 8. Tag	3 Tiere je 3 ccm	keine
Langdauernde Injektionen am aktiven Tier	1., 8., 14. Tag je 0,5 ccm intravenös	am 15., 20. Tag	2 Tiere je 3 ccm	keine
	4 Tage hintereinander je 0,4 ccm intravenös	am 4. Tag	2 Tiere je 2 ccm	keine
	1., 5., 8. Tag je 0,5 ccm; 10., 14., 16. Tag je 1,0 ccm } intravenös	am 8., 10., 14., 16. Tag	4 Tiere je 3 ccm	keine
	21 Tage täglich 0,5 ccm subcutan (Exitus am 25. Tag)	am 7., 14., 22. Tag	3 Tiere je 3 ccm	keine
Blutentn. i. extr. Stad. einer subak. Vergiftung.	4 ccm subcutan	am 2. und 3. Tag	2 Tiere je 3 ccm	keine
	2 ccm intravenös	5 Std. nach Inj.	1 Tier 3 ccm	keine
	1,5 ccm intravenös	16 Std. nach Inj.	2 Tiere à 2 u. 3 ccm	keine

Ergebnis: In allen Versuchen wurde das Serum der mit Embarin vorbehandelten Tiere von den „passiven“ Tieren ohne alle toxischen Erscheinungen vertragen.

Versuche über intravasale Thrombenbildung am Meerschweinchen-Mesenterium nach toxischen Embarindosen.

Technik: Das narkotisierte und laparotomierte Meerschweinchen wird in einem Gestell vertikal suspendiert; ein zweites Gestell trägt, ebenfalls in vertikaler Richtung verschiebbar, eine etwa 3 cm breite Glasplatte, die gleichzeitig als Objekttisch und Objektträger dient. Das optische System muß so gewählt werden, daß es einerseits noch die einzelnen Blutkörperchen im strömenden Blut erkennen läßt, andererseits noch einen genügenden Überblick gewährt.



Das Netz wird mit feinen Pinzetten, deren Branchen mit Gummiröhrchen überkleidet sind, vorsichtig unter Vermeidung jeder Zerrung vorgezogen und auf der Glasplatte ausgebreitet. Während des Versuches muß das Netz durch langsames Aufträufeln von physiologischer Kochsalzlösung vor dem Eintrocknen geschützt werden.

Bei genügend vorsichtiger Präparation gelingt es, Gefäßgebiete mit vollständig ungestörter Zirkulation zu erhalten, und die Zirkulation bleibt auch bei Beachtung der angeführten Vorsichtsmaßregeln länger als eine Stunde unverändert. Nur in manchen Fällen tritt ganz allmählich eine Verlangsamung der Blutströmung ein, wenn benachbarte Gefäßgebiete durch mechanische Schädigung thrombosiert werden.

Beobachtungszeit während der Versuche $^1/_2$ bis $^3/_4$ Stunden. Versuche mit subcutaner Injektion:

3 Versuche mit Dosen von $^1/_2$ bis 2 ccm.

1 Versuch mit präparierender Injektion am Tag vor dem Versuch und einer Injektion während des Versuches.

Ergebnis: Innerhalb des beobachteten Gefäßbezirkes treten keine Thrombosierungen auf.

Versuche mit intravenöser Injektion.

6 Versuche mit Dosen von 0,2 bis 1 ccm Embarin (nach 1 ccm folgt Exitus unter Schockerscheinungen nach 20 bis 25 Minuten).

Ergebnis: Weder nach den kleineren noch nach den rasch tötenden Dosen treten Thrombosen auf. Die langsame Stagnierung des Kreislaufes im beobachteten Gefäßgebiet steht vollkommen im Verhältnis zur sinkenden Herzkraft.

Versuche mit intraperitonealer Injektion.

3 Versuche mit Dosen von 1 bis 2 ccm Embarin.

Ergebnis: Keine Thrombosierungen zu beobachten.

Versuche mit direktem Aufträufeln von konzentriertem Embarin auf das freiliegende Netz:

In den unmittelbar betroffenen Gefäßgebieten zeigt sich nach 2 bis 3 Minuten die Bildung randständiger Thromben aus Plättchen und Leukocyten; nach längstens weiteren 10 Minuten vollkommene Thrombosierung und Stase. Die Beobachtung läßt erkennen, daß die Thrombenbildung nicht primär vom Blute aus erfolgt, sondern sekundär durch Schädigung der Gefäßwände: schon in den nächsten benachbarten Gefäßgebieten, die aber nicht direkt von der Embarinlösung getroffen worden sind, bleibt die Zirkulation ungestört, oder wird je nach den anatomischen Verhältnissen der Gefäßverteilung ohne Thrombosierung durch die benachbarte Stase sekundär alteriert.

Ergebnis: Die von Behring als Ursache anaphylaktischer Schockerscheinungen angenommenen intravasalen Thrombenbildungen sind nach toxischen und tödlichen Embarindosen nicht festzustellen. Erst beim Aufträufeln von konzentriertem Embarin direkt auf das freigelegte Netz entstehen Thrombosierungen, die aber mit Sicherheit auf eine chemische Schädigung der Gefäßwände zurückzuführen sind.

Folgerung: Es bestehen keine kausalen Beziehungen der therapeutischen Embarinnebenwirkungen zu einer intravasalen Thrombenbildung nach Embarininjektionen.



Zusammenfassend läßt sich sagen: Die Annahme eines anaphylaktischen Prozesses als Ursache der Nebenerscheinungen bei therapeutischer Embarinanwendung ist abzulehnen. Trotz systematischer Durcharbeitung aller günstigen Bedingungen zur experimentellen Erzeugung einer Embarinanaphylaxie ist es nicht gelungen, eine solche im Tierversuch nachzuweisen, oder sonst experimentelle Anhaltspunkte für die Annahme eines anaphylaktischen Prozesses zu gewinnen.

Ich möchte an dieser Stelle auch darauf hinweisen, daß die zitierten neueren Anaphylaxietheorien auf physikalischer Basis nicht ohne Widerspruch geblieben sind. Diese neueren Erklärungsversuche der anaphylaktischen Erscheinungen sind gewiß theoretisch sehr interessant. Sie entfernen sich aber nach meiner Ansicht doch zu sehr von dem ursprünglichen Begriff der Anaphylaxie. Wir fassen ja unter diesem Begriff die Überempfindlichkeitserscheinungen zusammen, die uns beim parenteralen Abbau von artfremdem Eiweiß entgegentreten, und die wir auf die Wirkung intermediär gebildeter giftiger Substanzen beziehen. Die anaphylaktischen Symptome sind auch nicht charakteristisch genug, um aus der Beobachtung des auftretenden Symptomkomplexes eine Vergiftung als „anaphylaktisch" zu bezeichnen. So gelangten z. B. Busson und Kirschbaum[4]) gegenüber den Versuchen Kretschmers auf den Standpunkt, daß die vermeintlichen anaphylaktischen Schockerscheinungen nichts anderes seien als eine akute Kaliumvergiftung, die unter ganz ähnlichen Symptomen verläuft. Auch der Temperatursturz, der immer wieder als pathognomonisch für die anaphylaktische Vergiftung bezeichnet wird, ist durchaus nicht charakteristisch. Wie Schittenhelm und Weichardt[25]) gezeigt haben, tritt er nur beim tödlichen anaphylaktischen Schock auf. Sonst verlaufen die anaphylatoxischen Vergiftungserscheinungen beim parenteralen Abbau von artfremdem Eiweiß je nach den Versuchsbedingungen bald unter Temperatursenkung, bald unter Temperaturerhöhung. Und schließlich finden wir den Temperatursturz bei allen Vergiftungen, die unter schweren Kollapserscheinungen einhergehen.

Auch bei den Nebenerscheinungen nach therapeutischen Embarininjektionen haben Sowade und Waller auf Grund ihrer Beobachtungen die Annahme eines anaphylaktischen Prozesses abgelehnt. Sowade konnte beobachten, daß trotz vorhergegangener Nebenerscheinungen weitere Embarininjektionen wieder gut vertragen wurden. Waller sah in einem Fall die Nebenerscheinungen schon bei der ersten Injektion auftreten.

So kann wohl mit Sicherheit angenommen werden, daß diese Nebenerscheinungen, die nur bei einem kleinen Bruchteil der mit Embarin behandelten Patienten beobachtet wurden, nichts mit einer anaphylaktischen Sensibilisierung zu tun haben. Auch für die Annahme einer



bestimmten kausalen Beziehung zwischen der chemischen Konstitution des Embarins und den Nebenerscheinungen fehlt jede Begründung. Wir sehen im Gegenteil aus den zitierten Versuchen Kretschmers, Starkensteins, Szymanovskys u. a., daß Körper von ganz verschiedener chemischer Konstitution die gleichen „anaphylaxie-ähnlichen" Schockerscheinungen hervorrufen können.

Jede Quecksilberverbindung, mag sie auch durch Bindung des Quecksilbers an organische Komplexe für den menschlichen Organismus bis zu einem gewissen Grade entgiftet sein, bleibt ein Gift. Die Toxikologie lehrt uns, daß es jeder Giftwirkung gegenüber individuelle Unterschiede gibt, die von einer ganzen Reihe physiologischer und biologischer Momente abhängig sind. Wir beobachteten ja auch bei den in der pharmakologischen Quecksilberwirkung begründeten Nebenwirkung der therapeutisch verwendeten Präparate recht große individuelle Verschiedenheiten in der Empfindlichkeit der Patienten. Bei den einen sehen wir eine Stomatitis oder eine Darmreizung schon nach kurzer Behandlung auftreten, während sich andere in dieser Richtung als viel resistenter erweisen. Diese Erfahrungstatsache müssen wir aber auch auf solche Nebenerscheinungen anwenden, die nicht eindeutig auf die pharmakologische Quecksilberwirkung bezogen werden können, sondern evtl. der komplexen Verbindung als solcher zukommen.

So können wir die besprochenen Nebenerscheinungen nach therapeutischen Embarininjektionen nur als einen Ausdruck der individuellen Abstufungen in der Empfindlichkeit, wie sie bei jeder Giftwirkung beobachtet werden, auffassen.

Auch die viel erörterte Streitfrage, wie die zahlreich beobachteten Nebenwirkungen nach Salvarsaninjektionen zu erklären sind, hat bis heute keine eindeutige Lösung gefunden. In der Praxis gelang es aber, diese unerwünschten Zwischenfälle durch eine vorsichtiger geübte Dosierung ganz erheblich einzuschränken.

Und in gleicher Weise wird auch bei der Embarinbehandlung die beste Prophylaxe gegen das Auftreten unerwünschter Nebenerscheinungen zu erzielen sein. Es scheint nach den vorliegenden Erfahrungen empfehlenswert, mit kleineren Anfangsdosen zu beginnen, als es bisher üblich war. Und bei den ersten Mahnzeichen unerwünschter Nebenerscheinungen wird die weitere Behandlung mit besonders vorsichtig steigender Dosierung durchgeführt werden müssen. Auch Sowade spricht sich auf Grund seiner praktischen Erfahrungen für diesen Standpunkt aus.

Nach den hier niedergelegten experimentellen Erfahrungen können wir eine Zersetzlichkeit des Embarins, eine kumulative Wirkung und einen anaphylaktischen Prozeß als Ursache der Nebenerscheinungen mit Sicherheit ausschließen. Und ebensowenig besteht die Aussicht, diese

unerwünschten Nebenwirkungen durch bestimmte Änderungen in der chemischen Konstitution des Embarins auszuschalten.

Den Bestrebungen der modernen Chemotherapie, parasitotrope Gifte durch chemische Bindung an organische Komplexe möglichst schwach organotrop zu machen, ist eine natürliche Grenze gezogen. Es ist nicht möglich, diese Verbindungen so vollkommen zu entgiften, daß sie für die Zellen im hochentwickelten Organismus ganz unschädlich werden. So müssen wir nicht allein beim Embarin, sondern wie die Erfahrung lehrt, auch bei allen anderen organischen Quecksilberpräparaten stets auf toxische Nebenwirkungen gefaßt bleiben. Rille[18]), dem gewiß eine große Erfahrung über klinische Nebenwirkungen bei der Quecksilbertherapie zugesprochen werden muß, sagt: „Es wird wohl überhaupt nie gelingen, eine von Nebenwirkungen vollkommen freie und dabei therapeutisch wirksame Quecksilberverbindung herzustellen."

Es ist Aufgabe der klinischen Erfahrung, die Dosierung der verschiedenen Präparate so auszubauen, daß einerseits eine möglichst gute Ausnützung der therapeutischen Wirkung und andererseits die möglichste Vermeidung toxischer Nebenerscheinungen gewährleistet wird.

Literatur.

[1]) Balban, Wien. med. Wochenschr. 1914, Nr. 21. — [2]) Behring, Dtsch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 42. — [3]) Bordet, Journ. of state med. 8. 1913. — [4]) Busson und Kirschbaum, Wien. klin. Wochenschr. 1914, Nr. 5. — [5]) Cordes, Dtsch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 33. — [6]) Dreser und Impens, Arch. f. d. ges. Physiol. 72 u. 78. — [7]) Fried, Dtsch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 4. — [8]) Gappisch, Med. Klin. 34. 1913. — [9]) Gutmann, Berl. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 13. — [10]) Kretschmer, Biochem. Zeitschr. 4, 5. 1913. — [11]) Lier, Dermatol. Zentralbl. 18. Jahrg. — [12]) Loeb, Med. Klin. 48. 1911. — [13]) Müller, Schoeller und Schrauth, Biochem. Zeitschr. 33. — [14]) Nathan, Berl. klin. Wochenschr. 1914, Nr. 25. — [15]) Neisser, Therap. Monatshefte 1909, Nr. 12. — [16]) Pap, Dermatol. Wochenschr. 1914. — [17]) Planner, Dtsch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 20. — [18]) Rille, dieses Archiv 1896. — [19]) Sachs, Berl. klin. Wochenschr. 1914, Nr. 25. — [20]) Schlecht, Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 800. — [21]) Sowade, Dtsch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 20. — [22]) Starkenstein, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 77. — [23]) Szymanovsky, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. 16. — [24]) Waller, Dermatol. Wochenschr. 59. — [25]) Schittenhelm und Weichardt, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. 1912, Nr. 3.



Ein Fall von erblicher Schleimdrüsenhypertrophie im Munde.

Von

Priv.-Doz. Dr. **Hugo Hecht** (Prag).

Mit 3 Textabbildungen.

Oberleutnant M., 28 Jahre alt, ledig, kam im Mai 1918 zur 3. Kur ins Spital. Die Infektion erfolgte am 31. VIII. 1917 und bot im Verlauf nichts Besonderes. Unter dem linken Augenlid befindet sich seit Ende Dezember 1917 ein Herd von Lupus erythematodes, $3 \times 1{,}5$ cm groß. Aus der Familiengeschichte wäre hervorzuheben, daß der Vater 1902 im Irrenhaus gestorben ist, die Mutter 1908 an einer Gehirnblutung. Die Eltern haben 17 Jahre alt geheiratet. Das erste Kind, ein Mädchen, starb 5 Jahre alt, das zweite, ein Knabe, 3 Jahre alt. Erst 10 Jahre später, das dritte Kind, der ältere Bruder des Patienten, und dann eine Zwillingsgeburt von zwei Knaben, deren einer der Patient ist, blieben am Leben. Die beiden Zwillinge sehen einander täuschend ähnlich.

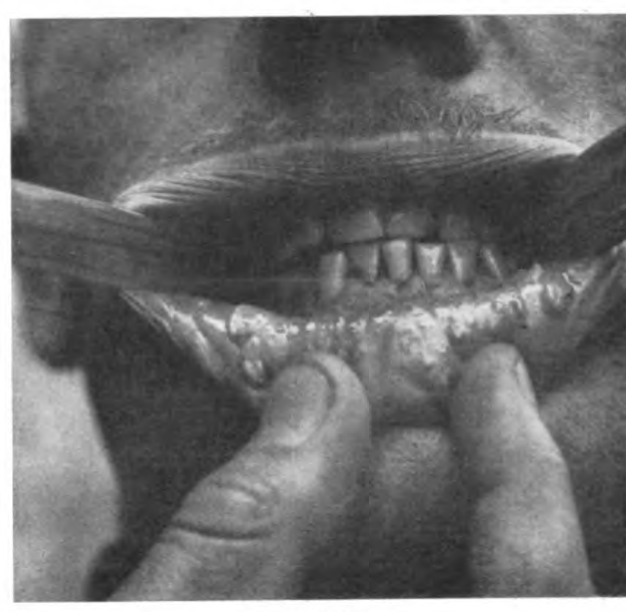


Abb. 1.

Im 21. Lebensjahre bemerkte der Pat. zum ersten Male die Veränderung an seiner Lippen- und Wangenschleimhaut, dadurch, daß ihn ein Freund darauf aufmerksam machte und fragte, ob er Syphilis habe. Das Aussehen und die Größe der Auswüchse blieben immer unverändert, wenigstens bemerkte der Pat. keine Änderung und hatte auch sonst keine Beschwerden. Als kleines Kind war er krank gewesen, sonst aber stets gesund. Jetzt ist er mittelgroß, kräftig, untersetzt, gut genährt; er steht seit Kriegsbeginn fast ununterbrochen im Felde und war nie verwundet. Er ist mittelmäßiger Raucher und Weintrinker.

An der Schleimhaut der Unterlippe sieht man bei wenig geöffnetem Munde eigentlich nichts Abnormes, bei abgezogener Unterlippe treten rechts und links zwei Beete von Wucherungen zutage, deren Lage ziemlich symmetrisch ist. Einzelne Wucherungen sind um die Mundwinkel gruppiert und bestehen aus flachen, pilzförmigen Auswüchsen, die 2 mm hoch die normale Schleimhaut überragen.

Die Gestalt der einzelnen ist rundlich, bis elliptisch, bei den kleineren 4—6 mm im Durchmesser. Außerdem gibt es rechts und links je eine Stelle, wo 6—7 solcher Herde zu einem größeren zusammengeschmolzen sind, so daß eine flache Erhebung zustande kommt, an deren Oberfläche man an den Einkerbungen die Zusammensetzung deutlich erkennen kann. Links liegt dieses Beet in der Mitte, umgeben von 6 kleineren Herden, an der rechten Wangenschleimhaut befindet es sich fast in der Nähe des Mundwinkels, so daß der vorderste Anteil bei geöffnetem Munde leicht zu sehen ist; rings herum liegen 5 kleinere Herde. Eine genaue Symmetrie zwischen links und rechts ist nicht vorhanden. Links hinten befindet sich der letzte Herd gegenüber dem zweiten unteren Molaris, rechts gegenüber dem ersten. Am Mundboden befindet sich vorn rechts, 2 mm vom Bändchen entfernt, links 1 cm davon je einer. An der Oberlippe sitzt links von der Mittellinie ein ganz flaches, kleines Herdchen, das unsichtbar wird, wenn man die Lippe anspannt. An der Schleimhaut der Oberlippe rechts nahe dem Mundwinkel ein vereinzelter Herd. Gegenüber den ersten und zweiten Molarzähnen rechts oben eine große Gruppe. Links, gegenüber einer Lücke vor dem ersten Molarzahn, eine flache, kaum sichtbare Gruppe.

Die einzelnen Herde sind verschieden groß, erheben sich aber stets scharf begrenzt über die Schleimhaut zu einer Höhe bis 2 mm, nur stellenweise etwas höher. Die Schleimhaut über diesen Auswüchsen ist blasser als in der normalen Umgebung und an den Kanten weißlich schimmernd. Die einzelnen Herde sind verschieden geformt, manche erinnern in ihrer Gestalt an eingesetzte flache Steinchen. Der Rand ist steil abfallend. Beim Betasten fühlt sich das Ganze weich an, doch ist die Schleimhaut über den Geschwülstchen nicht verschieblich. Fixiert man die Lippe und tastet mit einem Finger außen und mit dem anderen innen diese Geschwülstchen ab, so fühlt man deutlich, daß sie aus mehreren Läppchen bestehen. Die übrige Mundschleimhaut ist normal.

In Lokalanästhesie wurde das große, flache Beet rechts außen an der Unterlippe excidiert; nach Umschneidung wölbte sich ein lappiges Gebilde vor, das sich derb anfühlte und den Eindruck einer gelappten Schleimdrüse machte. Das Geschwülstchen ließ sich leicht herausschälen. Die Wunde heilte innerhalb einer Woche.

Die histologische Untersuchung zeigte zwei auffällige Erscheinungen: Chronisch entzündliche Veränderungen der reichlich vorhandenen Schleimdrüsen und starke Hyperplasie des Epithels mit stellenweise deutlicher Akanthose. Betrachtet man das Oberflächenepithel genauer, so bemerkt man keine degenerativen Erscheinungen, nirgendwo Hineinwuchern in die Tiefe oder sonstige Zeichen von Bösartigkeit. Gegen die Oberfläche zu sind die Epithelzellen an einzelnen Stellen vakuolisiert, was aber vielleicht als Kunstprodukt infolge der Einbettung zu betrachten ist. Ebenso sieht man in einem Teil des abgezeichneten Schnittes auf die drei bis vier oberflächlichsten Epithellagen einen hellen Streifen folgen. Die Papillen sind vier- bis sechsmal so lang als normal. Das darauffolgende Bindegewebe zeigt nichts Abnormes, ebenso die Teile von Muskelsubstanz, die sich im Präparate befinden. Dagegen sind die Schleimdrüsen zu großen, rundlichen Gebilden vereinigt, umgeben von einer fibrösen Kapsel. Im Querschnitt sieht man deutlich die Lappenbildung und zahlreiche Ausführungsgänge. An einzelnen Läppchen ist kleinzelliges Infiltrat festzustellen, aber auch an den Schleimdrüsen kein Zeichen von Malignität.

Auf den ersten Blick schien es sich im vorliegenden Falle um eine verhältnismäßig leicht zu deutende Erscheinung zu handeln, aber der



Versuch, in der Fachliteratur über Erkrankungen der Mundschleimhaut Ähnliches zu finden, scheiterte; es ist mir trotz Suchens nicht gelungen, einen ähnlichen Fall irgendwo veröffentlicht zu finden.

Unter dem Titel „Über einen Fall von Makrocheilie durch Adenome der Lippenschleimdrüsen" berichtet E. Fraenkel im Jahre 1892 über ein Krankheitsbild, bei dem eine Vergrößerung der Unterlippe und Herabreichen des roten Lippensaums bis nahe an das Kinn bei sehr starkem Speichelfluß bestand. Durch Operation wurde eine Reihe von „fast perlschnurartig untereinander zusammenhängenden Tumoren" entfernt, die die ganze Breite der Unterlippe einnahmen und sich histologisch als Schleimdrüsenadenome darstellten. Klinisch besteht keine Ähnlichkeit mit unserem Fall, im histologischen Bilde fehlt die auffallende Veränderung des Epithels.

Aber beim Nachlesen über die normalen Verhältnisse der Schleimdrüsen an den Lippen war es doch möglich, einiges Licht in diese vereinzelte Beobachtung zu bringen. Die Schleimdrüsen findet man, wie Toldt schreibt, als hirse- bis hanfkorngroße, weiße, scharf umschriebene Körnchen, welche in etwas wechselnder Zahl an der hinteren Fläche der Unterlippe sowie an den Wangen, am Gaumen und am Mundboden bei vorsichtigem Abpräparieren dem freien Auge leicht sichtbar werden. Bei einzelnen Individuen sind sie zu verhältnismäßig



Abb. 2.

wenigen, dafür aber größeren Klümpchen zusammengeballt, bei anderen mehr zerstreut und um so kleiner. In Strickers Handbuch wird Sebastian angeführt, der an einer Unterlippe 57 Drüsen zählte, bei anderen Fällen bald 13, bald 21 jener Drüschen. Ihr Durchmesser beträgt $^1/_2$—$1^1/_2$ cm und darüber. Sie sind übrigens im allgemeinen um so größer, je geringer ihre Zahl ist. Diese ist übrigens am größten bei Kindern und nimmt mit dem Alter ab. An der kindlichen Unterlippe sieht man sie in 4—5 Reihen neben- bzw. übereinander. An der Oberlippe überschreitet ihre Zahl selten 3, zur Seite der Mundwinkel fehlen sie gänzlich. Das wird auch von Henle bestätigt, der mitteilt, daß die Lippendrüsen am dichtesten in der Mitte jeder Seitenhälfte sowohl der Unter- als Oberlippe liegen und gegen die Medianlinie sowie gegen die Mundwinkel an Zahl und Größe abnehmen, zur Seite des Mundwinkels fehlen.

Es wäre also immerhin nicht unmöglich, daß die beschriebene Beobachtung in das Gebiet des Normalen gehört und nur überaus selten ist. Wenn dem aber so ist, so wäre damit nur die Vergrößerung der einzelnen Läppchen erklärt, nicht aber ihr Überragen der Schleimhautfläche, die Verbreiterung des Epithels und die Verlängerung der Papillen. Zwar sind bei Neugeborenen Zotten an den Lippen bekannt, doch bilden sich diese im Laufe des ersten Lebensjahres vollkommen zurück, sind auch in ihrem Aussehen mit dem oben geschilderten Krankheitsbilde nicht zu vergleichen. Nach Neustätter fällt beim Neugeborenen eine scharfe Trennung in eine äußere und innere Zone auf. Die äußere Zone zeigt etwa die Beschaffenheit wie später der ganze Lippensaum, die innere dagegen, die über das Niveau der äußeren hervorragt, sieht fast vollständig wie die Schleimhaut der Lippen aus. Mikroskopisch stellen sich die Verhältnisse etwa so dar, daß sich das Epithel nach dem ersten Drittel des oberen Randes plötzlich auf etwa die vierfache Höhe erhebt. Mit der Epithelerhebung beginnen die schlanken, spitz zulaufenden, an ihren Enden nach vorn umgebogenen Papillen, die bis in die obersten Schichten eindringen. Gegen die Schleimhaut zu werden die Spitzen etwas gerade gerichtet; die Höhe der Papillen nimmt ab. Die Verhältnisse beim Erwachsenen lassen sich nach Neustätter in folgender Weise auf die beim Neugeborenen beziehen. Die vordere Zone wächst nicht auf Kosten der hinteren, sondern beide gleich stark. Der Lippensaum des Erwachsenen außerhalb der Schlußlinie besteht normal auch aus zwei Zonen, eben jenen wie beim Kind, nur daß die innere sich in ihrem gröberen und feineren Bau infolge der exponierten Stellung dem der äußeren Zone sehr genähert hat. Derjenige Teil der inneren Zone des Neugeborenen, der innerhalb der Schlußlinie bleibt, oder während des Wachstums der Lippen dahin gewendet wird, behält die Struktur der Pars villosa des Neugeborenen ungefähr bei. Für Neu-



stätters Ansicht spricht einmal, daß sich auch beim Erwachsenen bisweilen Differenzen zwischen der vorderen und hinteren Hälfte des Lippensaumes zeigen, dann das Aussehen der sog. Doppellippe. Doch läßt sich auch unser Fall mit einer Doppellippe kaum in Zusammenhang bringen, denn bei der Doppellippe springt der innere Teil der Lippe wulstartig hervor, und nur wenn man die Lippe anspannt, treten in ein oder dem anderen Falle die Schleimdrüsen als kleine Knötchen hervor.

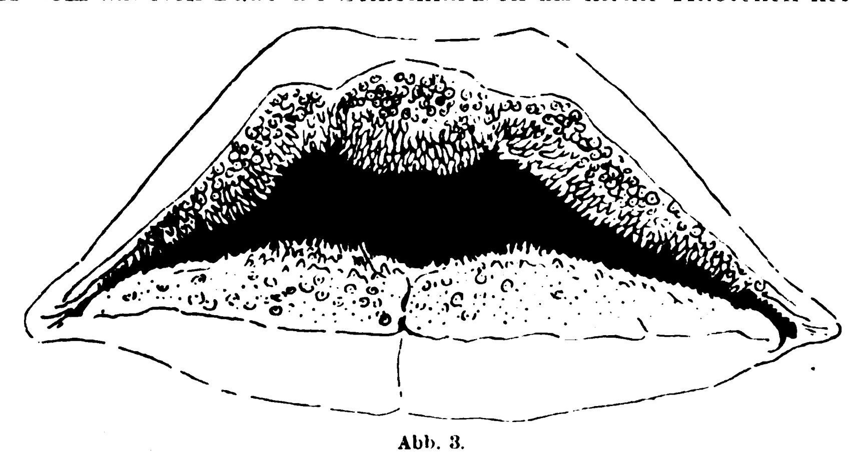


Abb. 3.

Mangelnde Rückbildung der kindlichen Zotten dürfte hier kaum vorliegen, weil das Zustandekommen der pilzförmigen Auswüchse damit nicht erklärt wäre.

Das Typische für den beschriebenen Fall ist klinisch das pilzförmige Überragen von Schleimdrüsenpaketen über die Mundschleimhaut. Es ist nicht ausgeschlossen, daß diese Veränderung das Primäre, und die Verdickung des Epithels und Verlängerung der Papillen ein Folgezustand ist. Jedenfalls handelt es sich um eine angeborene und vererbbare Vergrößerung der Schleimdrüsen der Lippen und Wangen.



Einige Bemerkungen über die Wirkung fortgesetzter Bogenlampenlichtbäder auf die Haut (und ihre therapeutische Verwendung).

Von

K. A. Heiberg.

(Aus Finsens medicinske Lysinstitut, Kopenhagen.)

Die Fragen, die sich an die Lichtveränderungen der Haut bei langdauernder Behandlung mit Kohlenbogenlichtbädern knüpfen, sind sehr in den Vordergrund getreten, da die in den letzten Jahren bei der Tuberkulosebehandlung mit universellem Bogenlampenlicht erzielten Erfolge seine ausgedehnte Anwendung mit herbeigeführt haben[1]).

In folgendem wollen wir uns mit der Wirkung der Strahlen auf die Oberhaut beschäftigen, zu deren Studium wir eine Anzahl von Untersuchungen angestellt haben, die 25 Excisionen umfassen; die Excisionen wurden 5 cm medial vom Trochanter major vorgenommen, an einer infolge der Schrägwirkung übrigens nicht sonderlich stark belichteten Stelle.

Die Basalzellenschicht ist jene Schicht, in der das Wachstum und die Neubildung des Epithels stattfindet. Normalerweise geschieht die Kernteilung nur hier, und von hier aus entwickeln sich die Epithelzellen, um später ihre verschiedenen Veränderungen bis zum Stratum corneum zu durchlaufen. Die Basalzellenschicht ist allein imstande, sich fortzupflanzen, und sie allein enthält bei Weißen die feineren oder gröberen Pigmentkörner. Findet man auch in den höheren Schichten Pigment, so spricht man bei der weißen Rasse von Überpigmentierung.

Daß das gewöhnliche in den basalen Epithelzellschichten vorhandene Pigment sich in den höheren Epithelschichten nicht hält, kann, nach Unnas Untersuchungen mit der Rongalitweißmethode, durch die Verteilung des Sauerstoffs in der Haut erklärt werden. Die Menge Sauerstoff, die für das Vorhandensein des Pigments im Epithel notwendig ist, ist nur in der Basalschicht (Keimschicht) nachzuweisen, und an diese Oxydationsstätte mit ihrem Überschuß an Sauerstoff ist das Pigment in überwiegendem Maße gebunden. Wenn, wie bei der weißen Rasse, nur eine geringe Pigmentmenge gebildet wird, so werden „die

[1]) Vgl. Reyn und Ernst, Die Resultate der Behandlung mit künstlichen chemischen Lichtbädern bei Lupus vulgaris und chirurgischer Tuberkulose. Strahlentherapie **10**. 1919. — Strandberg, Die Anwendung des universellen Lichtbades bei rhinolaryngologischer Tuberkulose. Strahlentherapie **10**. 1919.



älteren Zellen im Stratum spinocellulare und die Zellen der Hornschicht, reduzierende Kraft genug haben, um es zu vernichten: an diesen reduzierenden Stellen kann es nur dann erhalten bleiben, wenn, wie bei den Negern, ein ganz besonders großer Pigmentreichtum gegeben ist.

Unter der Einwirkung der Kohlenbogenlichtbäder tritt nun eine Vermehrung des Pigmentes in der Basalzellenschicht ein, und zwar hat sich gezeigt, daß es während der Lichtbehandlung selbst überall im Protoplasma der Zellen verteilt ist, wohingegen es einige Zeit danach sich nur in der oft beschriebenen Anordnung am distalen Kernpol findet (in 2 Fällen nachgewiesen). Der größere Pigmentreichtum der Basalzellen während der Kohlenbogenlichtbehandlung führt natürlich auch einen gewissen Pigmentgehalt der höheren Zellschichten des Stratum Malpighi herbei, doch ist diese Wirkung keine andauernde, wie überhaupt die Pigmentierung bald nach Aussetzen der Behandlung schwindet.

Die durch die Lichtbehandlung hervorgerufene vermehrte Pigmentbildung stellt also für die Dauer derselben eine Schutzmaßnahme dar, und ist in dieser Hinsicht leistungsfähiger als die natürliche Hyperpigmentierung. Denn With[1]) konnte zeigen, daß die sehr kräftige Pigmentierung bei einem Neger geringere Widerstandsfähigkeit gegen das Licht zeigte als die minder kräftige, wie sie durch Lichtbäder erworben wird. Er wies aber gleichzeitig auch darauf hin, daß die Rolle des Pigments als Schutz nicht zu überschätzen sei und daß es vor allem nicht den einzigen Schutz darstellt, denn bei Vitiligo z. B. müssen augenscheinlich andere Schutzmittel gegen die langdauernde Behandlung mit Bogenlichtbädern in Tätigkeit treten.

Auch wir haben neben der Pigmentierung noch andere Faktoren gefunden, die neben dem Pigment das ihrige dazu beitragen, die lichtbehandelte Haut undurchsichtiger zu machen. Denn die chronische Lichtwirkung auf die Oberhaut durch universelle Bogenlampenbäder ist durch Betrachtung der Pigmentbildung nicht erschöpft, wie im allgemeinen angenommen wird, sondern es ist noch auf ein Moment, das gleichfalls in der Basalzellschicht seinen Ausgangspunkt hat, hinzuweisen, und das ist das ständig vor sich gehende stärkere Zellenwachstum, das sich schon klinisch durch die stetig fortgesetzte, stärker als normale Abschlieferung und Erneuerung der Hornschicht zu erkennen gibt.

Bei diesem fortgesetzten Wachstumsprozesse steht man sicher auch einem Moment gegenüber, dessen Bedeutung als Lichtreaktion in Betracht gezogen werden muß. Busck und Hasselbalch haben auf den Einfluß hingewiesen, den die Dicke der Epidermis auf die Licht-

[1]) Vgl. Carl With, Studien über Lichtwirkung bei Vitiligo. Hospitalstidende 1920.



absorption hat. Der größere Zellreichtum (dichter gestellte Kerne!) dürfte aber in Betracht kommen neben einer geringeren Vermehrung in der Höhe, die allerdings in diesem Zusammenhang auch nicht ausgeschlossen werden kann.

Mikroskopisch sieht man nämlich nach fortgesetzten Bogenlichtbädern, wenn auch nur in geringerem Grad, eine Wiederholung des Bildes, das die Oberhaut in der ersten Zeit nach der Belichtung bietet. Von den akuten, entzündungsartigen, sofortigen Veränderungen soll ja hier nicht weiter die Rede sein, man sieht aber auch hier, daß die Dicke der Zellschichten vermehrt ist — was allerdings bei einem so variablen Organ, wie es die Epidermis darstellt, schwierig festzustellen ist — vor allem aber sind in den dicht gestellten Zellschichten, besonders nach unten hin, die Zellen zahlreicher als sonst und stehen dichter nebeneinander.

Die Hornschicht ist verbreitert und die Keratohyalinschicht (Stratum granulosum) körniger und auch mehr ohne Unterbrechung fortlaufend, wie sich dies bekanntlich auch normalerweise an Stellen, wo die Erneuerung der Haut eine lebhafte ist, findet.

Wenn auch in einigen Fällen, wie bei der Pigmentierung durch mechanische Einwirkung, ein Zusammenhang zwischen Wachstum und Pigmentierung vorhanden sein kann, so sind diese Vorgänge als gleichgeordnete, auf jeden Fall voneinander durchaus nicht abhängige Phänomene aufzufassen.

Die stärkste Reaktion findet sich natürlich zu Anfang der Behandlung, und klingt bei fortgesetzter Behandlung in dem Maße ab, als die eingetretene Pigmentierung und das stärkere Zellwachstum die Haut dauernd erneuert und dadurch ihre Schichten widerstandsfähiger und undurchsichtiger macht.

Berücksichtigt man dies Verhalten bezüglich des Wachstums, so erhält man einesteils Einblick in den ganzen umfassenden Prozeß, der unter der chronischen Lichtwirkung vor sich geht — handelt es sich doch um eine sich immer wiederholende Erneuerung der Epidermis, deren Gewicht ungefähr $^1/_2$ kg beträgt, andernseits versteht man auch, weshalb die universellen Bogenlichtbäder als Hilfsmittel bei verschiedenen Hautkrankheiten angewendet werden können, bei denen die Erneuerung der Epidermis eine Rolle spielt.

Zusammenfassung.

Bei der Behandlung mit Kohlenbogenlicht kommt es zu einer Hauterneuerung, und zwar nicht allein zu Beginn der Lichtbäder — wenn auch da natürlich am kräftigsten — sondern auch späterhin.



Weitere Mitteilungen über schwere Arsenmelanosen und Hyperkeratosen nach kombinierter Neosalvarsan- und Salicylquecksilberbehandlung.

Von

Prof. Dr. **Julius Heller** (Charlottenburg-Berlin).

(Aus dem Garnisonlazarett II Berlin-Tempelhof.)

Mit 5 Textabbildungen.

In der Berliner klinischen Wochenschrift 1918 Nr. 46 habe ich über 3 Fälle berichtet, in denen im Anschluß an einer kombinierten Kur von Quecksilbersalicyl-Injektionen und Neosalversaneinspritzungen schwerste Hautentzündungen auftreten, die zu einer allgemeinen Melanose und zu Hyperkeratosen der Handteller und Fußsohlen Veranlassung gaben. Seit Veröffentlichung dieser Arbeit hatte ich noch Gelegenheit, 5 Fälle schwerster Dermatitis nach der obengenannten Behandlung zu beobachten, von denen 2 tödlich verliefen, während die übrigen gerettet werden konnten. Bei 2 Kranken entwickelte sich eine intensive Melanose, bei einem nur Hyperkeratose; dieser Patient starb so früh, daß der Nichtbeobachtung der Melanose wissenschaftlich nicht verwertet werden kann. Zwei Kranke zeigten nur das Bild schwerster Hautentzündung, litten aber weder an Melanose noch an Hyperkeratosen. Da das Auftreten der Hautfärbung und die pathologische Verhornung als Zeichen der Arsenintoxikation angesehen werden kann (oder wie ich beweisen werde, angesehen werden muß), haben die Beobachtungen als Salvarsanschädigungen ein erhebliches Interesse. Obwohl ich über die Krankheitsfälle in der Berliner Dermatologischen Gesellschaft 1919 und in der Berliner Urologischen Gesellschaft Oktober 1919 kurz berichtet habe, ist eine ausführliche Veröffentlichung der Einzelheiten erforderlich. Auf die Frage, ob in den von mir beobachteten Fällen die Melanose als Zeichen einer Arsenintoxikation anzusehen ist, oder wie Zieler glaubt, auf die Verwendung von Kriegsvaseline zurückzuführen ist, werde ich am Schluß eingehen.

Nachträglich möchte ich zu dem vielleicht schwersten Fall von Dunkelfärbung der Haut nach Dermatitis, der einen jungen Offizier (Nr. 2 meiner Arbeit in der Berl. klin. Wochenschrift) betrifft, erwähnen, daß bis Oktober 1919 eine wesentliche Aufhellung der Melanose eingetreten war. Der junge Mann, der unmittelbar nach



seiner Erkrankung allgemein für einen Neger gehalten wurde, der noch — er ist Akademiker — bei Beginn seines Studiums allgemeines Aufsehen erregte (vgl. Abb. 1), zeigt jetzt noch ein etwas dunkles Hautkolorit, das aber kaum noch auffällt. Ob die lange Zeit durchgeführten Darreichungen von Adrenalin einen günstigen Einfluß gehabt haben, vermag ich nicht zu entscheiden. (Nachschrift bei der Korrektur Mai 1920.) Inzwischen ist die Hautfärbung noch mehr geschwunden, so daß fast Restitutio ad integrum eingetreten ist. Mit Rücksicht auf die durch die Zeit gebotene Raumknappheit will ich einen typischen Fall von Purhauer (Münch. med. Wochensch. 1917, Nr. 30, S. 999), den ich in meiner ersten Arbeit nicht zitierte, hier nur erwähnen (12 Hg sal. zu 0,1 + 7 Inj. Altsalvarsan zu 0,3). Bruhns besprach in der Berl. Derm. Ges. April 1920 einen weiteren, tödlich geendeten Fall. Auch in der japanischen Zeitschrift für Dermatologie und Syphilis 1919 finden sich neue Fälle.

Ich gebe meine eigenen Beobachtungen:

Fall 4 (Fall 1—3 Berl. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 46). St., 26 Jahre, bis zum Kriege gesund, August 1916 angeblich durch Lungensteckschuß verwundet (bei der Sektion fand sich kein Geschoß und keine für ein früher vorhanden gewesenes Geschoß sprechende Veränderung). Februar 1917 bis April 1917 wurde Pat. wegen Lungenentzündung im Lazarett „Neue Welt" behandelt. 3. X. 1918 suchte er wegen hartem Schanker die Ambulanz des Garnisonlazaretts II auf; er erhielt 10 Hg. Salvarsaneinspritzungen intramuskulär zu 0,1 sowie 4 intravenöse Neosalvarsaninjektionen (1 mal Dos. II, 3 mal Dos. III). Am 12. XI. 1918 wurde er auf die Lazarettstation (Dr. Koller) aufgenommen, da sich eine Rötung und Schwellung der Gesichtshaut sowie ein mäßig starker Ikterus herausgebildet hatte. Die Behandlung (Infus. Rhei; Diät, Bettruhe, Borsalbe) brachte Besserung. Am 15. XI. 1919 wurde Pat. nach dem Reservelazarett Wünsdorf verlegt. Inzwischen war der Ikterus stärker geworden; der Ausschlag war in Form eines schuppenden Erythems auf die ganze Kopfhaut übergegangen. Die Leber war nicht geschwollen. Pat. erhielt noch eine Neosalvarsaneinspritzung am 16. XI. und eine Kalomelinjektion am 18. XI. 1918. Wegen Zunahme des juckenden Ausschlags (allgemeine erythematöse desquamierende Dermatitis) erhielt der Pat. täglich intravenös 1 Liter physiologische Kochsalzlösung. In Wünsdorf stellte sich Fieberbewegung von unregelmäßigem Typus (etwas remittierend) bis 40° ein.

Pat. wurde nach dem Garnisonlazarett II zurückverlegt. Hier wurde am 11. XII. von mir hochgradiger Ikterus (fast viridis) festgestellt, außerordentlich verbreitete allgemeine disquamative Dermatitis; überall stoßen sich Schuppen in kleinen und größeren Fetzen von der geröteten Haut ab; eine Exsudation besteht nicht. (Wassermannsche Reaktion: jetzt negativ.) Das Jucken ist mäßig; der Kranke ist wohl etwas benommen und scheint auf Reize nicht allzu stark zu reagieren.

Neben der gelben (ikterischen) und der roten (erythematösen) Färbung tritt noch eine mäßig-intensive schwarzbraune Färbung (Melanose) hervor, die besonders im Gesicht, an den Schultern, auf der Bauchhaut und auf den Genitalien verbreitet ist. Auf den Handtellern und Fußsohlen besteht eine typische (Arsen) Hyperkeratose, wie sie auch in früheren Fällen beobachtet wurde. Der Harn ist ikterisch, aber frei von Eiweiß. Der Stuhl charakteristisch lehm-



farben. Der Schanker ist fast ganz geheilt; am rechten Mundwinkel findet sich eine ausgedehnte, Fünfmarkstückgröße erreichende, mit Borken bedeckte Ulceration, die einem malignen Syphilid gleicht. Das Fieber von unregelmäßigem, im allgemeinen remittierenden Typus erreicht 39°. In den inneren Organen wurden (Konsultation des Internisten des Lazarettes) Symptome einer leichten Bronchitis festgestellt. Wegen der Mundaffektion und der Möglichkeit einer malignen Lues wurden vom 20—30. XII. Sublimatinjektionen (ohne Erfolg) zu 0,012



Abb. 1. Fall 4. Arsenmelanose. Der ganze Körper gleichmäßig braunschwarz gefärbt, die untere Hand gehört einem normalen Kranken (Soldaten) und ist des Gegensatzes halber mitphotographiert.

gegeben. Nach einer Neosalvarsaninjektion von Dos. I am 31. XII. heilte das inzwischen handtellergroß gewordene Geschwür am Mundwinkel in wenigen Tagen. Trotz aller therapeutischen Versuche (Diät, Kühlsalben, Bäder usw.) verschlimmerte sich das Allgemeinbefinden mehr und mehr; das Fieber stieg bis 40°. Am 6. I. 1919 trat Exitus ein.

Die Sektion (Prof. Dr. Hardt) ergab als direkte letzte Todesursache: eitrige Bronchitis, gangränesierende Bronchopneumonie beider Lungen, beiderseitige fibrinöse Pleuritis. Nirgends fanden sich in den inneren Organen Symptome von Syphilis. Die Leber war, abgesehen von den ikterischen Veränderungen,



gesund. (Die Schnittfläche schmutzig braun mit Läppchenzeichnung.) Nieren, Nebennieren, Gehirn und Gehirnhäute zeigten makroskopisch durchaus normale Verhältnisse.

Die Leber, Milz, l. Niere, Pankreas wurden im hygienisch-chemischen Laboratorium des Sanitätsamts des Gardekorps mit Reagenzien, die auf ihre chemische Reinheit geprüft waren, auf Arsen untersucht. Die Zerstörung der Organe erfolgte nach dem Verfahren von Fresenius. Nach der Methode von Berzelius-Marsh wurde Arsen nicht nachgewiesen.

Mikroskopisch wurde an der Leber keine bemerkenswerte Veränderung gefunden. An den Nieren konstatierte Prof. Dr. Hardt eine geringfügige Trübung und Schwellung der Epithelien der gewundenen Kanälchen; stellenweise sind die scharfen Zellgrenzen verlorengegangen, ein Kernschwund von Belang besteht nicht. In dem Lumen der Kanälchen und hier und da auch im Kapselraum liegt spärlich geronnenes Eiweiß. Zylinder fehlen, dagegen sind Gallenzylinder in geringer Zahl vorhanden; Glomeruli sind blutreich, ohne Schädigung. Hardt stellte nur eine ganz leichte Nephrose fest, die er auf den schweren Ikterus zurückführte. Er hält es für auffällig, daß die Schädigung so leichter Natur ist.

Die mikroskopische Untersuchung eines Stückes der Bauchhaut ergab verhältnismäßig geringe Veränderungen. Es ist ja verständlich, daß grade entzündliche Prozesse der Haut bei Exstirpation in vivo besser zur Geltung kommen, als post mortem. Stärkere Veränderungen zeigten die Hyperkeratose der Fußsohlen. Die Entzündung trat durch Vermehrung der Rundzellen in der subpapillären Zone der Haut mehr in den Vordergrund; die Papillen und entsprechend die Retezapfen sind teilweise erheblich verlängert; sie bilden keine gleichmäßig gestaltete Leiste, sondern einzelne haben sich zu Erhebungen formiert, die aus dieser Reihe der andern hervorragen. Entsprechend ist die stark verdickte Hornschicht gestaltet, die aus Lamellen gleichmäßig verhornter Zellen bestehen. Es handelt sich nicht um eine parakeratotische Bildung, sondern um eine echte Hyperkeratose, da ein deutliches Stratum granulosum (1 Zellreihe) vorhanden ist. Bemerkenswert sind die cystischen Erweiterungen des Schweißführungsausgangs beim Durchtritt durch den Retezapfen. Einzelne verdickte Zapfen bilden dadurch eine Art Wabenwerk. Die Haut in den tieferen Schichten ist ohne pathologische Veränderungen. Kein Zeichen des Ikterus ist festzustellen.

Die Melanose ist entsprechend dem klinischen Aussehen auch mikroskopisch nicht in der Haut der Fußsohle zu konstatieren. In der Bauchhaut[1]) findet sich eine gewisse, nicht bedeutende Vermehrung des Pigmentes in der Basalschicht. Die Hauptmasse des pathologischen Farbstoffes liegt in der subpapillären Schicht. Fast stets kann man die feinen Farbkörnchen intracellulär oder wenigstens unmittelbar in der Umgebung eines gut gefärbten Zellkerns nachweisen. Oft adoptiert sich die Lagerung der Pigmentkörnchen ganz genau der Spindelform der Zellen. Wo die Farbkörnchenhaufen isoliert liegen, darf auf den Untergang der Zelle geschlossen werden. Noch mehr als in dem früher beschriebenen Fall, bei dem die Exstirpation des untersuchten Hautstückes in vivo gemacht wurde, fiel nur die Masse der Pigmente oder besser der pigmentierten Zellen in der Umgebung kleiner Blutgefäße auf. Der Gedanke, daß der Farbstoff im Blut gebildet und durch aus dem Blut auswandernden Zellen in die Haut gelangt, drängt sich zunächst dem objektiven Beobachter auf.

Bloch hat aber mit Recht davor gewarnt, in der Pigmentfrage aus morphologischen Bildern Schlüsse auf die Pigmentbildung zu ziehen und eine Hypothese von Gans zurückgewiesen (Entstehung des Pigments infolge des bei Arsen-

[1]) Über Einzelheiten des Hautbefundes vgl. meine oben zit. Arbeit in der Berl. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 46.

melanose besonders reichlich vorhandenen Eiweißzerfalls aus 2 Fermenten Tyrosinase der Haut und Oxydase + Peroxydase der Basalzellen und Mastzellen). Nimmt man die Blochschen Untersuchungen zur Grundlage eines Erklärungsversuches, so könnte man bei der Arsenmelanose an eine gesteigerte Aktivität des pigmentbildenden Fermentes (Dopaoxydase) denken. Es müßte dann auch die Dopareaktion in den Basalzellen stärker auftreten. Es könnte aber die Arsenmelanose auch nach Analogie des Morbus Addisonii keine Vermehrung der Dopareaktion in der Haut zeigen. (Die starke Pigmentierung der Coriumzellen findet sich bei der Arsenmelanose und beim Addisonii.) Es träte dann die Hypothese von Bloch in ihr Recht, die annimmt, daß die Hyperpigmentation bei negativem Ausfall der Dopareaktion auf vermehrtem Angebot pigmentfähigen Materials (Pigmentvorstufen) beruhe. Man müßte weiter annehmen, daß die in der Nähe der Gefäße sich findenden pigmentbeladenen Zellen das in der Epidermis gebildete Pigment abtransportieren. Das Schwinden der Arsenmelanose hat ja den Abtransport des Pigmentes zur Voraussetzung. Die Häufung von Hypothesen ist aber wenig wertvoll; exakte Untersuchungen mit der Dopareaktion sind erforderlich.



Abb. 2. Fall 5. Schwerste Dermatitis. Keine Arsenmelanose.

Fall 5. F., 34 jähriger kräftiger Mann[1]), vor dem Kriege nicht krank gewesen, im Kriege durch Daumenschuß leicht verwundet, infizierte sich anfangs November 1918. Es wurde bei ihm ein harter Schanker (Spirochaetae pallidae + +) sowie eine rechtsseitige Leistendrüsenentzündung festgestellt. Mit Rücksicht auf den positiven Spirochätenbefund und auf die positive WaR. wurde die übliche Behandlung bestehend in einer kombinierten Kur von 12 Quecksilbersalicyl-Einspritzungen zu 0,1 und 5 Neosalvarsaninjektionen (die erste Dos. II, sonst Dos. III) durchgeführt. Die Kur wurde ohne Störung (auf einer Abteilung unserer

[1]) Leider ist in den Revolutionswirren die Originalkrankengeschichte, die alle Einzelheiten enthielt, verlorengegangen. Ich habe den Kranken erst von der Zeit (24. I. 1919) an selbst beobachtet, in der die Wendung zum Schlimmern eintrat.



Station) vertragen, insbesondere wurde keine Eiweißausscheidung festgestellt. Am Beginn des Jahres 1919 bemerkte man auf der Haut des Gesichtes eine feine Schuppung, die sich allmählich über die Haut des ganzen Körpers ausdehnte. Sofort wurde von jeder antisyphilitischen Therapie abgesehen und indifferent behandelt (Puder). Vom 18. I. an nahm die Schuppung des Gesichts zu; die Haut wurde dunkelblaurot und gedunsen. Auf dem ganzen Körper bildeten sich große, allmählich zusammenfließende Erythembezirke; die Haut begann zu nässen. Trotz der Behandlung, Puder, Umschläge mit Borwasser, essigsaurer Tonerdelösung, Kühlsalben aus Lanolin und 1—2% essigsaurer Tonerdelösung, Bäder mit Kamillentee, trotz robrierender Behandlung verschlechterte sich das Befinden schnell; die Schwellung wurde immer stärker, die Exsudation größer, so daß die eintrocknenden Sekrete zu Borken wurden, die panzerartig die einzelnen Körperteile, insbesondere das Gesicht bedeckten. Pat. konnte die Augen nicht öffnen, Nahrung nur schwer aufnehmen. Pat. wurde allmählich soporös. Unter Zeichen von Herzschwäche starb er am 28. I. 1919. Die Fieberbewegung war nicht charakteristisch; vom 24. bis 27. I. bewegte sich die Temperatur um 38° (bis 38,4°). Erkrankung der inneren Organe konnte nicht festgestellt werden; der Harn war dauernd eiweißfrei. Auch die entleerte Menge war normal.

Sektion (Prof. Dr. Hardt): 24 Stunden nach dem Tode: Haut an Kopf, Hals, Unterarmen in starken Schuppen sich ablösend, das Gesicht eine einzige große nässende Wundfläche darstellend. Starke Hornbildung an den Fußsohlen, geringer an den Handtellern. Geringe Totenstarre; trotzdem vorgeschrittene Fäulnis. Muskulatur trübe braunrot; geringes Lungenödem; Milz: zerfließliche, weiche, trübe braunrote Pulpa. Leber: weich, trübe braunrot, Schnittfläche ohne Läppchenzeichnung. Nebennieren: zentral erweicht. Nieren: Kapsel leicht abziehbar, glatte Oberfläche, weiche Konsistenz. Auf der Schnittfläche das Gewebe trübe graurötlich mit verwaschenen Zeichnungen. Die Enddiagnose lautete: Dermatitis besonders des Gesichts und der Unterarme, Lungenödem, eitrige Bronchitis, Septische Milzschwellung. Trübe Schwellung der Nieren und Leber; Leichte Verfettung der Aorteninnenhaut, vorgeschrittene Fäulnis.

Die mikroskopische Untersuchung von Leber und Niere habe ich selbst vorgenommen. Herr Prosektor Prof. Dr. Max Koch hatte die Güte, meine Präparate einer Prüfung zu unterziehen. In der Leber fiel die Dissoziierung der Zellen auf; die Leberzellen zeigen schlechte Kernfärbung. Die mikroskopischen Veränderungen sind ein Beweis der starken Fäulnis der Organe. In den Nieren bestand der gleiche Zustand, der eine genaue Analyse aller Einzelheiten erschwerte. Immerhin wurde kein deutliches Zeichen einer Erkrankung, die als Nephrose oder Nephritis hätte gedeutet werden können, festgestellt. Dagegen ist ein anderer Befund sehr wichtig. Bei Färbungen mit Gram und Fuchsin wurden in den verschiedensten Teilen der Niere Herde festgestellt, die ihrer Form und ihrem tinktoriellen Verhalten nach als Mikrokokken-Embolien angesprochen werden mußten. Diese Herde fanden sich auch in der Glomerulis. Sie bestanden an den Stellen, an denen Einzelindividuen sich unterscheiden ließen; vorwiegend aus Streptokokkenformen, daneben sah man auch Diplokokken- und vor allem Staphylokokkenbildungen. Außerhalb der embolischen Herde lagen vereinzelte Mikroorganismen nur spärlich im Gewebe. Bemerkenswert ist der Befund von großen Zügen und zusammengeballten Kolonien von Streptokokken in einem kleinen Gefäß, das nicht durch einen Bakterienpfropf etwa verstopft war.

Epikritisch ist an diesem Fall bemerkenswert, daß er als Zeichen des Arsenizismus keine Melanose, wohl aber Hyperkeratose der Handteller und Fußsohle zeigte. Es ist anzunehmen, daß nur der akute



Verlauf das Auftreten der anderen sonst so typisch entwickelte Symptome unmöglich gemacht hat. Der Befund von Streptokokken in der Niere beruht meiner Ansicht nach auf einer Sekundärinfektion. Der Gedanke, daß Pat. etwa durch eine Injektion infiziert worden ist, ganz abzuweisen; Pat. machte seine Hg-Neosalvarsankur ohne Störung durch; nach der letzten Einspritzung Weihnachten (1918) trat bei sonst gutem Befinden die anfangs ganz leichte Hautentzündung auf,

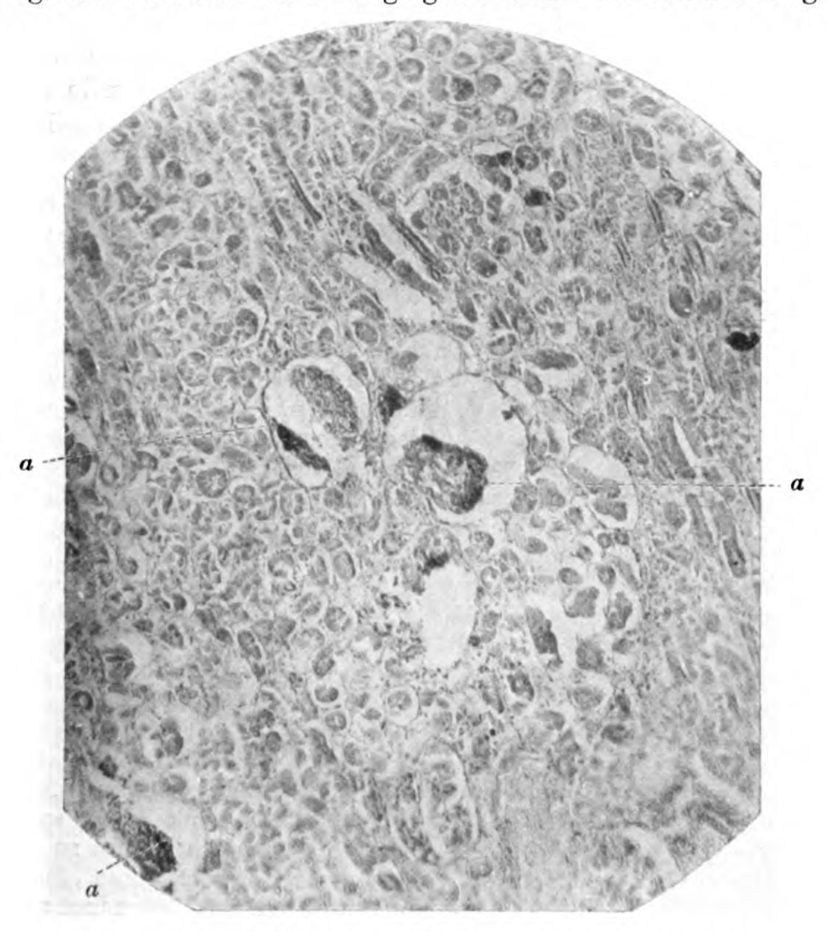


Abb. 8. Fall 5. Schnitt durch die Niere, bei *a* Streptokokkenembolien.

die sofort zum Abbruch jeder antisyphilitischen Therapie Veranlassung gab. Eine artifizielle hämatogene Streptokokkeninfektion müßte sich weit früher bemerkbar gemacht haben. Fieber trat erst auf, als die Dermatitis höhere Grade erreichte und der exsudative Prozeß in den Vordergrund trat. Ich nehme an, daß erst von der Hautentzündung aus eine allgemeine Infektion eingetreten ist. Wahrscheinlich sollten die in das Blut eingedrungenen Streptokokken durch die Nieren ausgeschieden werden. Nur so erklärt sich das klinisch normale Verhalten des Harns und das Fehlen anderer pathologischer Prozesse in den

Nieren. Die Temperatursteigerung in der letzten Lebenswoche dürfte auf die Streptokokkensepsis zurückzuführen sein, die auch ungezwungen die schnelle Fäulnis der Leiche erklärt. (Sektion fand im Winter 22 Stunden nach dem Tode statt.) Hätte der Kranke noch länger gelebt, so wären sicher die Symptome der bakteriellen Nierenentzündung auch klinisch mehr in den Vordergrund getreten. Zweifellos versuchte die Niere die eingedrungenen Krankheitserreger auszuscheiden.

Streptokokkensepsis nach vorangegangener schwerer Dermatitis ist außerordentlich selten. Forscher, die gerade auf diesem Gebiete besondere Erfahrung haben, z. B. H. Strauss und C. Benda erinnern sich nicht ähnliche Fälle gesehen zu haben. Aus der Literatur kann ich zur folgenden Beobachtung anführen:

Unna beschreibt (Dtsch. Med. Ztg. 1895, S. 569) bei einem 1 jähr. russischen Auswandererkind ein nach Ablauf der Masern aufgetretenes, durch eine Aussaat von akneartigen Knötchen, die Neigung zur Konfluenz hatten, charakterisiertes Exanthem. Auf den Knötchen entwickelten sich Bläschen, die zum Teil Dellen zeigten. Unter steigendem Fieber und zunehmender Neigung zu Nasenblutungen ging das Kind am 5. Krankheitstage zugrunde. Histologisch fanden sich in der Haut sowohl im Gewebe als auch in den Capillaren Streptokokken. (Schweißdrüsen dagegen frei von den Mikroorganismen.) Die Sektion wies Schwellungen und Blutungen der oberen Luftwege, bronchopneumonische Herde in der Lunge, Schwellung der Milzfollikel, trübe Schwellung der Rindensubstanz der im ganzen anämischen, stark vergrößerte Nieren nach. In den Pusteln der Haut, in der Mundhöhle, dem Parenchym der Leber und der Nieren fanden sich Streptokokken.

Fall 6. S., 30 jähriger, bisher gesunder Mann, hat den Krieg ohne Verwundung oder Krankheit durchgemacht. 1909 hat Pat. eine Erkrankung gehabt, die für Syphilis angesehen wurde. Er erhielt einige Spritzen und Einreibungen, machte aber keine systematische Kur durch. 1915 Heirat, Frau abortierte im 5. Monat, zeigt kein klinisches Zeichen von Syphilis. Da Pat. 1918 an Blasenbeschwerden litt und das Blut November 1918 nach Wassermann zweifelhaft reagierte, erhielt er im Lazarett zu Hanau 4 Neosalvarsaneinspritzungen und 10 Sublimatspritzen, in Eisenach 2 Neosalvarsaneinspritzungen und 10 Einreibungen. Nach Abschluß der Kur war das Befinden ganz ungestört. Etwa eine Woche später, anfangs Januar traten rote Flecken im Gesicht auf; aber bald kam es zu einer allgemeinen Hautrötung und Fieber. Pat. wurde mit der Diagnose „Rose" am 12. I. der Infektionsabteilung des Garnisonlazaretts II eingeliefert und auf meine Diagnose: toxische Dermatitis auf die Haut- und Geschlechtskrankenstation verlegt. Das Allgemeinbefinden war ziemlich gut, Harn eiweißfrei, Fieber 38 bis 39° etwas remittierend. Die Haut war in ganzer Ausdehnung geschwollen und gerötet, an vielen Stellen geplatzt und stark secernierend, an andern Partien besteht leichte Schuppung. Keine Melanose oder Hyperkeratose der Handteller und Fußsohlen. Der Krankheitsverlauf vom 13. I. bis 25. II. kann kurz geschildert werden. Die Hautentzündung erreichte den denkbar höchsten Grad; an einzelnen Stellen bestand allerstärkste Sekretion, an andern lamellöse Abschuppung; wo die Haut nicht von Borken und Sekreten bedeckt war, war sie hochrot gefärbt. Das Krankheitsbild erinnerte an die allerschwersten ausgedehnten Verbrennungen I. und II. Grades. Das Allgemeinbefinden wurde immer schlechter, die Temperatur war in der ganzen Zeit hoch fieberhaft, erreichte oft 40°, überstieg stets in den Nachmittagsstunden 39°. Der Puls wurde schlecht, Pat. magerte zum



Skelett ab, die Körper- und Kopfhaare gingen in ganzen Büscheln aus, so daß Pat. völlig kahl wurde. Alle Antipyretica waren vergeblich; permanente Wasserbäder wirkten auf den lokalen Hautbefund, zumal wenn Kamillenzusätze gemacht wurden, nicht schlecht, griffen aber den Kranken sehr an. Auf die Ernährung und Erhaltung der Herzkraft wurde der größte Wert gelegt (Antipyretica zur Schonung der Kräfte). Trotzdem ging es dem Kranken immer schlechter, er wurde völlig soporös; er machte den Eindruck eines im letzten Stadium des Sopors befindlichen Kranken. Eine fast wunderbare Änderung des Krankheitsbildes trat ein, als das Höchster Antistreptokokkenserum von Meyer und Rumpel gegeben wurde. Pat. erhielt am 26. II. und 1. III. je 25 ccm subcutan. Die Temperatur ging herunter; der Kräftezustand hob sich, am 8. III. war die Temperatur unter 37°. Nun ging es bei guter Pflege schnell vorwärts, Pat. nahm an Körpergewicht zu, wenn auch leichte Schuppung an einzelnen Körperstellen noch bestand, so war eine Behandlung der Haut nicht mehr nötig. Anfangs April hielt es der ver-



Abb. 4. Fall 6. Schwerste Dermatitis; Haarausfall, Melanose, bemerkenswert der Kontrast d. weißglänzenden oberflächlichen Narben auf d. Brust.

heiratete Pat. für erforderlich, einen Lazaretturlaub zur Erwerbung einer frischen Gonorrhöe zu benutzen. Obwohl bei dem Kranken nur gelegentlich ganz vorübergehend eine Salbe aus Lgr. alumin. acetin. und Lovan, bzw. aus Friedenslanolin benutzt worden war — die Haupttherapie waren permanente Bäder — entwickelte sich Mitte Februar 1919 eine immer stärker werdende allgemeine Melanose der Haut, die besonders intensiv an der Brust, am Bauch und der Streckseite der Unterextremitäten war. Der Kranke wurde in der Aprilsitzung der Berl. Dermatol. Gesellsch. vorgestellt. Die Hautfärbung war nicht so intensiv wie in meinen Fällen 1 und 2, aber ausgedehnter als in Fall 4. Auffällig kontrastierten die weißgelblichen Narben, die wohl von tiefen Hautrhagaden stammten, gegen die dunkel schwarzbraun gefärbte übrige Haut. Am 16. II. bemerkte ich zuerst eine geringe Hyperkeratose der Handteller, eine etwas stärkere der Fußsohle. Letztere wurde bis Anfang April durchaus typisch, während die übermäßige Verhornung der Volae manus zurückging. Mitte April begann die Melanose geringer zu werden, die Hyperkeratose der Fußsohle sich zurückzubilden, das Haar zu wachsen. (Vgl. Abbildung 4 und 5.)

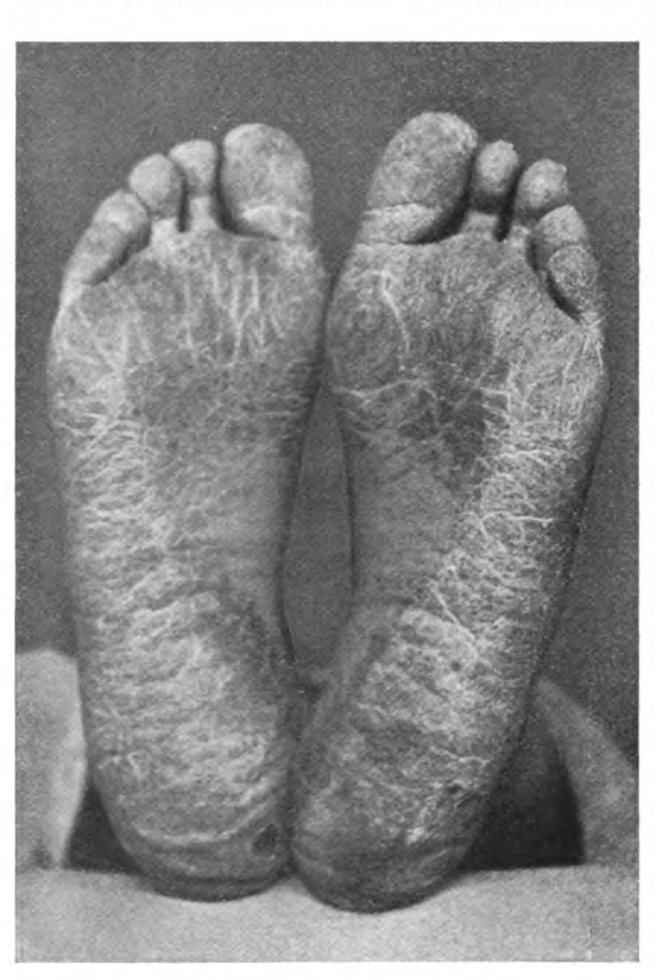


Abb. 5. Fall 3 (in der Berl. klin. Wochenschr. 1918 Nr. 46 publiziert). Hyperkeratose der Fußsohlen. In Fall 6 war die Affektion nicht ganz so deutlich.

Fall 7. Gleicht völlig Fall 6 bis auf das Eintreten der Melanose und der Hyperkeratose. Die Hauterkrankung bot das oben geschilderte Bild dar, das Allgemeinbefinden war aber nie auch nur annähernd so schwer wie in Fall 6. Der Pat., ein etwa 40 Jahre alter Soldat, war nicht auf unserer Station, aber mit der gleichen Menge Salicylquecksilber und Salvarsan behandelt worden.

Fall 8 gleicht insofern Fall 7. als er ohne Melanose und Hyperkeratose verlief. Die Hauterkrankung war recht beträchtlich, aber weniger intensiv als in den schlimmsten der übrigen Fälle. Das Fieber war hartnäckig. Der Krankheitsverlauf war durch das Auftreten zahlloser Furunkel kompliziert, er erinnerte völlig an den Fall 3 (Berl. klin. Wochenschr.). In dieser Beobachtung ist es nicht



von der Hand zu weisen, daß das Quecksilber eine Rolle spielt. Nachdem am Beginn der Kur wiederholt Neosalvarsan gegeben war, wurde die Behandlung wegen Störungen des Allgemeinbefindens und leichter Erythembildung abgebrochen. Es werden in mehrtägigen Intervallen Sublimateinspritzungen 0,012 gemacht. Einmal folgte der Injektion eine verhältnismäßig schnell vorübergehende Erythembildung. Da aber wegen der Art der Syphilis (mittelschwere Handgelenkserkrankung) WaR. positiv (keine Gonorrhöe); Besserung und Heilung bei spezifischer Therapie, Fortsetzung der spezifischen Behandlung unerläßlich war, wurde nach Abklingen des Erythems wieder Sublimateinspritzungen gemacht. Nunmehr trat die oben skizzierte Hauterkrankung auf. Man könnte in diesem Falle eine Hydrargyrundermatitis erblicken; andrerseits hat man mit Recht darauf aufmerksam gemacht, daß die Hautenzündungen nach Quecksilber doch eigentlich alle in wenigen Wochen ablaufen. Ich selbst erinnere mich nicht, in der Vorsalvarsanzeit jemals eine über Monate sich hinziehende Quecksilberdermatitis gesehen zu haben. Der Pat. zeigte sonst keine Quecksilbersymptome, insbesondere war die Harnabsonderung quantitativ und qualitativ normal.

Für die wissenschaftliche Verwertung müssen die Fälle 7 und 8 außer Betracht bleiben, da ein Beweis für ihre Abhängigkeit von der Arsentherapie nicht gegeben werden kann. Im Gegenteil hat der weitere Verlauf des Falles 8 ergeben, daß die Quecksilberkomponente mehr in Betracht kommt, als das Arsen. Die Behandlung der durch alle möglichen Komplikationen protahierten Krankheit wurden von Herrn Dr. O. Dreyer zu Ende geführt. Die spätere Anwendung von Neosalvarsaneinspritzung wurden reaktionslos vertragen. Ein Versuch, ob bei dem P. jetzt nach der Quecksilberanwendung wieder ein Exanthemausbruch erfolgte, ist nicht gemacht worden. Der Objektivität halber mußte auch dieser Fall kurz erwähnt werden.

Die geschilderten ersten 6 Fälle geben trotz Abweichungen im einzelnen ein einigermaßen typisches Bild. Kein Kranker zeigt, wie dies eigentlich bei Quecksilberexanthemen die Regel ist, bei Beginn der Behandlung Zeichen der Idiosynkrasie; bei allen entsteht die Hauterkrankung erst am Ende der Kur. Kein Patient zeigt sonstige Zeichen der Empfindlichkeit gegen Quecksilber, insbesondere nicht Stomatitis, ja Patient 4 verträgt sogar die doch schnell resorbierten Sublimateinspritzungen, ohne mit einem Nachschub der Erkrankung zu reagieren; nur der Patient 2 zeigte vorübergehend eine Nierenreizung, die übrigen waren dauernd eiweißfrei; bei den drei letzten wurde auf die Diurese besonders geachtet; er konnte kein Symptom einer durch Hg. bedingten funktionellen Sperrung der Nieren (Wechselmann) festgestellt werden. In den beiden sezierten Fällen wurden die Nieren zwar nicht normal gefunden, in Fall 4 war jedoch die ganz unbedeutenden Nephrose sicher durch den Ikterus bedingt; in Fall 5 war die Nierenveränderung eine Folge des sekundär sub finem vitae aufgetretene Sepsis. Hyper-



keratosen der Handteller und Fußsohlen bildete sich bei allen 6 Kranken. Die Verhornungsanomalien entwickelten sich im Fall 3, 4, 5 und 6 unter der Beobachtung des Arztes. Ausgedehnte Melanosen entstanden nach Abklingen des Exanthem bei Fall 1, 2, 4 und 6; Fall 5 starb vor dem Termin, an dem die Hautfärbung aufzutreten pflegt. Fall 1 wurde sicher, Fall 4 wahrscheinlich mit Kriegsvaselinsalbe behandelt, Fall 4 und 6 wurden aber gar nicht mit Vaselin eingerieben. Der hautklinisch vielleicht schwerste Fall 3 wurde am ausgiebigsten der Salbenbehandlung unterzogen, gerade bei ihm trat keine Melanose auf. Im Garnisonlazarett II wurde auf der Hautstation Kriegsvaseline bei einer nach Tausenden zählenden Menge von stationären und ambulanten Kranken angewendet; trotzdem sehr häufig allgemein Dermatitis zur Beobachtung kam, ja bei der Behandlung der Psoriasie provoziert wurde, kam kein Fall von Melanose zur Beobachtung. (In der Privatpraxis und auf meiner Station im Lazarett Eisenbahn-Regiment I habe ich 6 Kriegsmelanosen gesehen.) Wäre es nicht sonderbar, wenn gerade die Quecksilber-Neosalvarsanfälle, die später auch Hyperkeratose der Handteller und Fußsohlen zeigen, Melanosen bekommen? Diese Dunkelfärbung war fast stets eine völlig diffuse, während die nach Kriegsvaselin auftretenden ebenso wie die Riehlsche Dermatose doch ganz unregelmäßig die einzelnen Körperteile befällt. Dunkelfärbungen, die den g a n z e n Menschen negerschwarz färben (Fall 1, 2, 6), sind Zeichen einer allgemeinen Intoxikation, wie sie nach Arsengebrauch, eintritt. Ganz ausgeschlossen ist es, Melanose und Hyperkeratose durch die Wirkung des Quecksilbers erklären zu wollen. Kein Lehrbuch der Pharmakologie kennt eine solche Nebenwirkung des Quecksilbers, jedes beschreibt sie als Folge der Arsenintoxikation. Inzwischen haben Löhe und Buschke Fälle beobachtet, bei denen Melanosen, allerdings in weniger schwerer Form, nach der Salvarsananwendung allein auftreten. Aus der Arndtschen Klinik wurde Mai 1920 in der Berliner Dermatologischen Gesellschaft ein Fall allerschwerster Dermatitis vorgestellt, der im Garnisonlazarett II (Dr. Fritz Lesser) 8 Neosalvarsan-Einspritzungen zu 0,6 (kein Hg) erhalten hatte. Mit diesen Bemerkungen erledigen sich wohl die Einwände die Karl Ziehler (Berl. klin. Wochenschr. 1919 Nr. 15) gegen die Deutung meiner Fälle gemacht hat. Unerklärt bleibt freilich die sonderbare Tatsache, daß in den Beobachtungskreis eines einzelnen so viele Fälle gelangt sind. Keinesfalls liegt dies an der Art unserer Behandlung, denn von den 6 Fällen wurden nur 2 ganz, 1 teilweise, 3 gar nicht auf unserer Abteilung behandelt. (Auch von den beiden kurz skizzierten Dermatitisfällen ohne Melanose und Hyperkeratose (7 und 8) wurde einer in einem anderen Lazarett behandelt.) In allen Fällen



waren die Salvarsandosen keine großen, die Quecksilbermengen die allgemein üblichen.

So bedauerlich die unerwünschten Nebenwirkungen des Salvarsans auch sind, so wenig kann ich in ihnen einen Grund zur Einschränkung der auch von mir für segensreich gehaltene Ehrlichschen Therapie erblicken. Wir haben nach wie vor die Pflicht, bei einem so wichtigen Heilmittel rücksichtslos die Nebenwirkungen zu veröffentlichen; hoffen wir, daß es der experimentellen Forschung gelingt, die schädlichen Folgen zu vermeiden, die günstige Wirkung zu steigern.



Über die Darstellung der Gonokokken in Gewebsschnitten.

Von
Karl Herxheimer.

(Aus der Dermatologischen Universitätsklinik zu Frankfurt a. M.)

Vergleicht man die Färbungsmethoden für Gonokokken in Sekreten und in Schnittpräparaten, so sieht man sofort, daß die letzteren von der Forschung stiefmütterlich behandelt worden sind. Und nicht nur das, auch die Zuverlässigkeit vieler Tinktionsverfahren, soweit sie die Darstellung im Gewebe betreffen, ist keine sehr große. In den letzten Jahren nun haben die Mitteilungen über diese Technik ganz aufgehört, so daß, wer sich über die Literatur informieren will, noch eine lückenlose Zusammenstellung von Jadassohn im Handbuch der Geschlechtskrankheiten 1910 findet.

Wie schon angedeutet, leiden viele dieser Methoden, die auf der Färbung der Gonokokken mit basischen oder sauren Anilinfarbstoffen beruhen, bei Entfärbungen mit den verschiedensten Mitteln, worunter namentlich die verdünnte Essigsäure eine Rolle spielt, daran, daß sie nicht immer die Gonokokken färben bzw. nur einen Teil derselben darstellen. Es braucht aber kaum hervorgehoben zu werden, wie wichtig eine Darstellungsweise ist, die in jedem Falle die Gonokokken sichtbar macht. Eine solche Methode, die freilich keineswegs eine differentialdiagnostische genannt werden kann, da sie auch andere Mikroorganismen färbt, und die nicht einmal metachromatisch ist, aber trotzdem die Gonokokken deutlich erkennen läßt, weil sich die Konturen in etwas dunklerer Färbung von der Umgebung abheben, soll in folgendem mitgeteilt werden.

Das Material meiner Untersuchungen mit der neuen Methode umfaßt 2 Fälle von Pyosalpinx, 1 Fall von indurierter Bartholinitis und 11 Fälle von Paraurethritis gonorrhoica, wovon ich einen Fall der gütigen Übersendung des Herrn Kollegen Erich Hoffmann - Bonn verdanke.

Die Härtung geschah in allen Fällen in Formolalkohol. Die frühere Annahme, daß der Alkohol absolutus der Darstellung der Gonokokken Abtrag tue, ist nicht voll aufrechtzuerhalten, wie schon Zieler, M. Winkler und Rothe festgestellt haben. Eine mehrtägige bis mehrwöchige Fixierung der Gewebsstücke in Alkohol schadet der



Tinktionsfähigkeit der Gonokokken nichts. Über die Färbungsfähigkeit von Stücken nach Alkoholfixierung von einem Monat bis zu 3 Jahren fehlt mir die Erfahrung. Eine Anzahl von Paraurethritisfällen, die länger als 3 Jahre in Alkohol gehärtet waren, und die sicher vorher Gonokokken enthalten hatten, ließen diese nach 3, 5, 10, 20 Jahren mit keiner Methode mehr zur Darstellung bringen. Anders, wenn alkoholgehärtete Stücke auf dem Paraffinblock zur Anwendung gelangten. In diesem Falle konnten mindestens nach 3 Jahren die Gonokokken noch gefärbt werden. Anderweitige Fixierungsmittel scheinen ebenfalls von Einfluß auf die Darstellung der Gonokokken im Gewebe zu sein, da z. B. mit Lugolscher Lösung fixierte Stücke mit allen Methoden negative Resultate ergaben. Die Einbettung geschah in allen Fällen in Paraffin und die Schnitte wurden paraffiniert gefärbt.

Die Prozedur der Färbung gestaltete sich so, daß die Schnitte in einer Giemsalösung 1 : 10 von 12—24 Stunden belassen wurden, alsdann wurden sie in $^1/_4$ proz. Tannin 10—15 Minuten unter Kontrolle des Mikroskops differenziert, ferner in destilliertem Wasser 1—2 Stunden ausgewaschen, dann in Alkohol absolutus eingetaucht, in Xylol aufgehellt und in Canadabalsam konserviert.

Zur Kontrolle wurden Sekretpräparate von Gonorrhoikern entweder nach Alkoholfixation oder nach Fixation durch die Flamme und Färbung mit der 10 proz. Giemsalösung, mindestens 10 Minuten lang, und Differenzierung mit $^1/_4$ proz. Tannin 1—2 Minuten behandelt. Hierbei heben sich die Gonokokken von den umliegenden Zellbestandteilen ganz wie in den Schnittpräparaten deutlich durch die blauschwarze Farbe ab. Zwar werden die Gonokokken bei der Methylgrün-Pyronin-Methode rot gefärbt, so daß die Differenzierung vom übrigen Gewebe deutlicher in die Augen fällt und etwa den Farbenton hat wie die mit dieser Methode dargestellten Unnaschen Plasmazellen. Es ist jedoch zu betonen, daß nach meinen vielfachen Versuchen die Giemsa-Tannin-Methode zuverlässiger ist als die Methylgrün-Pyronin-Methode, die, wie früher schon z. B. von Schridde, so neuerdings von E. Hoffmann (schriftliche Mitteilung) angewandt wird. Ebenso übertrifft sie an Zuverlässigkeit die von mir schon vor längerer Zeit angewandte Färbung mit Kresylechtviolett, die auch von Homberger benutzt wurde. In einem Falle von Paraurethritis gonorrhoica waren die Gonokokken so reichlich in den Schnittpräparaten mit der Giemsa-Tannin-Methode dargestellt zu sehen wie in einem Sekretpräparat einer akuten Gonorrhoe. Jedenfalls wurden in fast allen Schnitten des oben erwähnten durchuntersuchten Materials Gonokokken im Gewebe damit gefunden, während mit den anderen Tinktionsmitteln von mir die Gonokokken in Schnittpräparaten wesentlich in Hohlräumen dargestellt werden konnten.



Gerbstoffe, die wir zuerst verwandten, wie Kaprinde, Gerbrinde, Parkia africana, Mimosarinde usw. brachten keine Vorteile. Was die Differenzierung anbetrifft, so ist anzunehmen, daß die in den alten Lösungen dieser Gerbstoffe enthaltenen Säuren (die alten Lösungen waren die besten) die Färbung begünstigten.

Versuche mit anderen Farbstoffen und Differenzierungsmitteln, wie sie teilweise in der Literatur schon festgelegt waren, führten zu Resultaten, die nicht mit der beschriebenen Methode verglichen werden konnten, ebenso haben andere Farbstoffe, die wir neu versuchten, insbesondere Cyanochin und Carbol-Gentianaviolett zu brauchbaren Resultaten nicht geführt. Von Immedialreinblau gilt das bezüglich des Kresylechtvioletts Gesagte.

Endlich ist noch festzustellen, daß bei der Giemsalösung Niederschläge nicht selten sind; sie sind nicht immer zu vermeiden, hängen jedoch in der Regel davon ab, ob man schneller oder langsamer mischt. Bei schnellerer Mischung gibt es wenig oder keine Niederschläge, bei langsamerer sind in der Regel viel Niederschläge vorhanden. Aber selbst die hiernach unschwer zu vermeidenden kleinen Niederschläge stören uns bei der Betrachtung der Gonokokken in den Schnitten kaum, weil sie die Azurfarbe tragen, während die Gonokokken, wie oben schon erwähnt, scharf blauschwarz im Bilde hervortreten.

Wenn wir an Hand unseres freilich nicht allzu großen Untersuchungsmaterials ein Urteil über die Möglichkeit, die Gonokokken in Gewebsschnitten darzustellen, abgeben sollen, so würde es etwa wie folgt lauten: Mit den verschiedensten Methoden kann man auch aus in Alkohol gehärtetem Material, wenn dasselbe nicht zu lange in Alkohol gelegen hat, die Gonokokken färberisch darstellen, insbesondere mit Löfflerscher Methylenblaulösung, polychromem Methylenblau, Gentianaviolett, Carbolfuchsin, Kresylechtviolett. Distinkter, weil metachromatisch, färben sich die Gonokokken im Gewebe mit Methylgrün-Pyronin. Bezüglich der Reichhaltigkeit an Gonokokken werden diese Methoden von der Giemsa-Tanninmethode, wie es scheint, übertroffen. Daß die Darstellung mit Giemsa-Tannin für den Nachweis der Gonokokken im Gewebe besonders zuverlässig ist, erhellt aus der Tatsache, daß sie mehr Gonokokken im Gewebe zur Darstellung bringt als die anderen Darstellungsweisen. In Hohlräumen von Paraurethritiden, Bartholinitiden, Pyosalpinx ist es nämlich leichter, die Gonokokken darzustellen als im Gewebe. Dieser Punkt müßte von zukünftigen Bearbeitern des beregten Themas berücksichtigt werden. Auch darf nicht vergessen werden, daß man die Gonokokken, analog wie die Tuberkelbazillen im völlig verkästen Gewebe, an Orten völliger Vereiterung nicht findet.



Epidemie einer durch Gerstenstaub hervorgerufenen erythemato-vesiculösen Hauterkrankung.

Von

Dr. **Menahem Hodara** (Konstantinopel).

Ich möchte von einer Epidemie berichten, die ich seit $1^1/_2$ Jahren in Konstantinopel beobachtete und die durch Berührung mit Staub wahrscheinlich verdorbener Gerste veranlaßt war. Nie vorher sah ich eine derartige Epidemie und glaube daher, daß es von einigem Interesse sein dürfte, sie hier zu veröffentlichen. Sie trat gruppenweise in Familien auf, die mit solcher wahrscheinlich verdorbenen Gerste hantiert hatten und dabei mit dem Staube in Berührung kamen.

Der erste Fall, den ich beobachtete, ereignete sich in einer reichen, aus 10 Gliedern bestehenden Familie, von denen 3—4 Personen (Frauen) zu mir kamen. Es war die Hausfrau mit ihren Leuten. Sie hatten an Gesicht, Hals, Händen, Unterarmen und oben am Rumpf größere und kleinere Flecke von unregelmäßiger Gestalt, rot, erythematös, teilweise ödematös, urticariaartig, teilweise mit kleinen, hellen, oder mehr oder minder getrübten Bläschen. Brennen, heftiges Jucken, Unbehagen, ja — wie sie sagten — auch etwas Fieber. Sie erzählten, daß die anderen Familienglieder ebenfalls mehr oder weniger heftig befallen seien, und erklärten: „Wir hatten Säcke Gerste. Beim Umschütten dieser Gerste in verschiedene Geräte lagerte sich Staub ab, und die Leute, die am meisten damit zu tun hatten, wurden am heftigsten befallen, während die weniger diesem Staube ausgesetzten leichter davonkamen." Die Krankheit tritt nicht sofort auf, es besteht eine Periode der Inkubation von einem bis zwei Tagen, dann beginnt das Brennen und Jucken und die erythematösen, mehr oder weniger ödematösen und stellenweise vesikulösen Flecke nicht nur im Gesicht und am Halse, sondern auf der Brust, am Abdomen sowohl als an den Armen, dort, wo der Gerstenstaub hat auf die Haut dringen können. Die Dermatitis dauert 3 bis 7 Tage, die erythematösen, ödematösen und urticariellen Flecke sowie die ödematöse Geschwulst der Augenlider fangen an zurückzugehen, sich abzuplatten und weniger rot zu werden, die kleinen Bläschen beginnen einzutrocknen und sich in kleine Krusten zu verwandeln und endlich blaßt das Erythem ab und verschwindet abtrocknend gegen den 15. Tag in den stärksten Fällen, während die leichteren, nicht ödematösen und bläschenlosen Erytheme am 4. bis 7. Tage spurlos, ohne Pigmentation und ohne Behandlung verschwinden. Ich habe noch ungefähr 30—40 Fälle beobachtet, einige in Gruppen, andre einzeln. So wurden z. B. Lastträger, die mit Säcken Gerste beladen waren, sämtlich befallen. Der letztbeobachtete Fall war charakteristisch. Es handelte sich um eine Familie, die ein Haus auf dem Lande mietete. Das Haus wurde ungereinigt überlassen. Die Familie begann, das Haus zu kehren: alle damit Beschäftigten waren dem Staube ausgesetzt, und nach 2 Tagen war die ganze Familie mit diesem erythemato-vesikulösen, juckenden und schmerzenden Hautleiden an Gesicht, Hals, an den Händen und selbst an gewissen bedeckten

Teilen, an Rumpf, Abdomen, Armen usw. behaftet. Einer der heftigsten Fälle sah im Gesicht aus wie ein typisches Jodexanthem in Form von kleinen erythematösen Flecken, deren jeder ein Bläschen enthielt. Durch Nachfrage ergab sich, daß dieses Landhaus eine Gerstenniederlage war, und als man die Gerste fortbrachte, versäumte man auszukehren und ließ allen Gerstenstaub zurück. Die Kranken selbst erklärten mir, daß unter den Dorfbewohnern diese erythematovesikulöse Hauterkrankung bekannt sei und sich in den Dörfern hier und da vereinzelt zeige, veranlaßt durch den Staub von durch lange Lagerung in geschlossenen und besonders feuchten Räumen verdorbener Gerste.

Persönlich hatte ich bis jetzt keine Gelegenheit, dergleichen Fälle zu sehen, aber entschieden müssen wir in Konstantinopel dieses Jahr eine Menge verdorbener Gerste gehabt haben, da nur ich allein im Laufe dieser Epidemie 30—40 Fälle beobachtete. Jetzt seit 4—5 Monaten sieht man keinen einzigen neuen Fall mehr.

Ich kann hinzufügen, daß ich bei dieser Epidemie auch hier und da einen oder zwei Fälle dieser Hauterkrankung beobachtet habe, die durch andre Feldfrüchte, wie Bohnen- oder Reisstaub veranlaßt waren. Allerletzt beobachtete ich 8—10 Personen, die von einem gestrandeten Schiffe Säcke mit Reis abluden, der, wie sie sagten, sehr verdorben war, verfault durch lange Feuchtigkeit, und alle boten nach Inkubation von 2 Tagen das Erythem mehr oder minder stark, je nach dem Grade, wie sie dem Staube ausgesetzt waren, aber relativ viel weniger heftig als die nach Gerstenstaub beobachtete Hauterkrankung. Hier war die Krankheit nur erythematös und verschwand in 8—10 Tagen.

Als ich von dieser seit einem Jahre beobachteten Epidemie der Dermatologischen Gesellschaft zu Konstantinopel in ihrer Sitzung am 28. XII. 1919 Mitteilung machte, kannte ich nicht die Arbeit der Herren Loir und Legagneur - Le Hâvre, die in der Presse Médicale vom 23. XI. 1919 in Paris erschien und den 10. XII. nach Konstantinopel kam. Diese Autoren beobachteten zu Hâvre eine Epidemie von vesikulösem Erythem, das durch Gerstenstaub hervorgerufen wurde, dessen Ursache nach diesen Autoren ein pediculoider Acarus ist, den sie in dem Gerstenstaube gefunden hätten, und heilten ihre Kranken durch Krätzebehandlung, die sie empfehlen. Ich möchte hier besonders die Tatsache hervorheben, daß meine 40 Fälle von Gersten- oder Reisstaub-Dermatitis in Zeit von 2—4 Wochen, ohne jedwede Behandlung, ohne Beihilfe irgendwelcher keimtötenden, antiparasitären Mittel, alle spontan heilten — eine Tatsache, die künftige Beobachter solcher Epidemien interessieren dürfte. (Übersetzt von Paul Unna jr.)



Über einen Naevus lipomatodes cutaneus superficialis der linken Glutäalgegend.

Von
Erich Hoffmann und **Emil Zurhelle.**

Mit 3 Textabbildungen.

(Aus der Hautklinik der Universität Bonn [Direktor: Prof. E. Hoffmann].)

P. G. Unna hat das Verdienst, der Lehre von der Abstammung der so häufigen weicheren und härteren Fleischwarzennaevi neue Bahnen gewiesen und durch zahlreiche Untersuchungen besonders an kleinen Kindern die Theorie von der epithelialen Herkunft der Naevuszellen soweit gestützt zu haben, daß die Mehrzahl der Pathologen und Dermatologen sie nunmehr angenommen hat. Seine Auffassung ist neuerdings von Bruno Bloch[1]) durch Untersuchungen über die Herkunft des Hautpigmentes bestätigt worden, da dieser Autor mit Dioxyphenylalanin (Dopa) auch in Naevuszellen die sonst nur in Epidermiszellen auftretende Dopaoxydasereaktion nachzuweisen vermochte.

Wieweit die Spezifität der Blochschen Lehre durch Kreibichs Nachweis einer Reaktion mit p-Dimethylphenylendiamin[2]) beeinflußt wird, mag hier dahingestellt bleiben. Auch wir[3]) konnten Blochs Befunde — speziell auch an einem Fibromelanom der Nase, das ganz langsam auf dem Boden eines Pigmentnaevus entstanden war — bestätigen und erörterten im Anschluß daran die Streitfrage der epithelialen bzw. mesodermalen Entstehungsweise der Naevi, wobei der eine von uns (Hoffmann) für den Fall der Richtigkeit der Unna-Blochschen Theorie die Hypothese aufstellte, daß sich in der Epidermis schon frühzeitig gewisse wanderungsfähige und in ihrer Gestalt veränderungsfähige Zellen (Langerhanssche Dendritenzellen) differenzieren, aus welchen auch die Naevuszellen hervorgehen.

Zu dieser Auffassung führte uns der Vergleich mit rein epithelialen Naevis, wie sie als Schweißdrüsen-, Talgdrüsen- und follikuläre Naevi bzw. naevusartige Epitheliome gut bekannt sind und

---

[1]) Dieses Archiv **124**, 129 und Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **5**, 179.
[2]) Dermatol. Wochenschr. 1918, Nr. 13.
[3]) Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 23.



sowohl in bezug auf ihre Form wie die Lagerung der Zellen im Verbande den Epithelcharakter weitgehend festhalten.

Die Blochschen Funde erschienen so bedeutsam, daß auch Ribbert[1]) sich veranlaßt sah, Stellung dazu zu nehmen und sie mit der von ihm vertretenen Lehre der mesodermalen Natur seiner Chromatophorome in Übereinstimmung zu bringen, indem er annahm, daß die Naevuszellen und Chromatophoren, wenn sie epithelialer Herkunft seien, diesen ihren ursprünglichen Charakter weitgehend verloren hätten. Das Interesse für diese sicher oder wahrscheinlich vom Epithel stammenden Naevi ist so sehr in den Vordergrund gerückt, daß andere Naevusformen ihnen gegenüber in den Hintergrund getreten sind. Wenn aber schon über die aus bindegewebigen Elementen zusammengesetzten Naevusformen weit weniger veröffentlicht worden ist, so gehören zu den noch am wenigsten bekannten Naevusformen wohl die aus Fettgewebe oder angehäuften Fettzellen bestehenden.

Da wir neuerdings in der Lage waren, einen oberflächlichen lipomatösen Naevus in der Glutäalgegend zu beobachten und histologisch zu untersuchen, so möge über diesen seltenen und interessanten Befund näher berichtet werden.

Bei einem 25jährigen Manne mit Urethritis gon. ant. et post., Epididymitis gon. sin. und Balanitis erosiva circinata fand sich über der linken Gesäßhälfte ein ausgedehnter Naevus, der nach Angabe des Pat. von Geburt an bestehen soll. Der Naevus setzt sich zusammen aus zahlreichen einzelstehenden, in der Mitte weitgehend zusammengeflossenen flachen Erhabenheiten der Haut; sie beginnen handbreit unter der Crista iliaca in der linken hinteren Axillarlinie mit einer erbsengroßen Efflorescenz. Fingerbreit von dieser entfernt, etwas nach abwärts und hinten gelegen finden sich vier weitere gleich große papulöse Erhebungen. Die Hauptmasse aber füllt den inneren Winkel des unteren äußeren Quadranten der linken Gesäßhälfte aus und erstreckt sich hier über ein quadratförmiges Gebiet von 6 cm Seitenlänge. Im innersten Winkel dieses Bezirkes sind ein erbsengroßer, daneben ein mandelförmiger und außerdem noch mehrere Herde mittlerer Größe sichtbar. Die äußere untere Hälfte des quadratförmigen Bezirks ist fast in ganzer Ausdehnung von zusammengelagerten, ineinander übergehenden Erhabenheiten ausgefüllt, deren Anordnung ebenso wie diejenige der vorher beschriebenen eine scharf ausgeprägte Richtung von oben lateralwärts nach unten medialwärts erkennen läßt. In dieser gleichen Richtung erstreckt sich ein gleichfalls strichförmig zusammengesetzter Streifen von etwa $^1/_2$ cm Breite und $2^1/_2$ cm Länge nach unten.

Die eigenartigen Gebilde prominieren etwa 1—2 mm über die Haut und sind durch gröber strukturierte Falten oberflächlich gefeldert; ihre Farbe weicht stellenweise von derjenigen der normalen Haut wenig ab, besitzt aber einen mehr gelblichen Farbenton, der besonders deutlich bei durch Drücken hervorgerufener Blutleere hervortritt. Bei dieser Gelegenheit wird besonders ein erbsengroßer mehr gelber Flecken sichtbar, der einzelstehend inmitten der übrigen Gebilde gelagert kaum über das Niveau der Haut prominiert. Die Konsistenz aller Gebilde ist weich; beim Zusammenschieben der umgebenden Haut wölbt sich der Naevus z. T. hernienartig nach Art der Maculae atrophicae hervor.

[1]) Centralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 29, Nr. 4.



In seinem Aussehen erinnert der flache aus mehr oder weniger nahe beieinander stehenden papulösen Erhebungen zusammengesetzte Naevus an einen Talgdrüsennaevus, nur ist seine Konsistenz weicher.

In der linken Oberbauchgegend finden sich drei Querfinger breit voneinander entfernt zwei hirsekorngroße, blaßbraunrötliche flache Naevi (gewöhnliche weiche Naevi).

Zur histologischen Untersuchung wurde ein gut bohnengroßer Herd excidiert und in 10% Formalin und 70% Alkohol fixiert.

Mikroskopisch zeigt der Tumor bereits bei Hämatoxylin-Eosinfärbung einen ungewöhnlichen Reichtum an siegelringartigen, ohne weiteres als Fettzellen erkennbaren Gebilden in den oberen Schichten der Cutis, die an einzelnen Stellen sogar bis in den Papillarkörper hineinreichen. Die Epidermis ist entsprechend dem klinisch erkennbaren Naevuscharakter der Geschwulst uneben, überall von gleichmäßiger das normale Maß nicht überschreitender Dicke und zeigt mehrere flachewarzenförmige Erhebungen.



Abb. 1. Photographie des Naevus an der linken Glutäalgegend.

Die Hauptmasse jeder Vorbuchtung wird durch eine reichliche Ansammlung der erwähnten Fettzellen in den oberen Schichten der Cutis gebildet. Diese Zellen liegen hier locker aneinandergereiht ohne besondere Beziehung zu den Anhangsgebilden der Epidermis und ohne bestimmte Anordnung, vor allem stehen sie nicht in Zusammenhang mit den Zellen des subcutanen Fettgewebes. Schon bei Hämatoxylin-Eosinfärbung fällt auf, daß das die Fettzellen umgebende Bindegewebe sich schwächer rot färbt; bei stärkerer Vergrößerung baut es sich auf aus zarten Fasern, die in großem Gegensatz stehen zu den derben Fasern des Cutisgewebes und an Zartheit sogar die Fasern des Papillarkörpers übertreffen.

Von diesem blassen Untergrunde heben sich die spärlichen, meist spindelförmigen eingestreuten Zellen vermöge ihres rötlich gefärbten Protoplasmas scharf ab. Noch deutlicher dokumentiert sich die Veränderung der Bindegewebsfärbung in der nächsten Umgebung der Fettzellen bei van Gieson-Präparaten, wo auch bei sonst starker Rotfärbung nur die gerade noch sichtbare Nuance einer blaßrosa Färbung von diesem Fibrillennetzwerk sichtbar ist. Auch bei dieser Färbung erscheint der Protoplasmaleib der spindelförmigen Zellen blaßrötlich. Eine gleiche Abschwächung der Bindegewebsfärbung findet sich an den ent-

sprechenden Stellen bei Färbung nach **Mallory** und **Verocay**. Am schönsten tritt die Veränderung des kollagenen Gewebes bei polychromer Methylenblaufärbung hervor; diese bringt im ganzen betroffenen Bereich dieser Aufhellungen, auch an Stellen, wo im Mittelpunkte nur eine einzige Fettzelle sichtbar ist, eine äußerst scharf erkennbare metachromatische Blaßrotfärbung zum Vorschein, die an äußerst feine distinkte Fäserchen gebunden ist. Dieselbe Rotfärbung findet sich deutlich von dem Blau des Bindegewebes unterscheidbar bei Behandlung der Schnitte mit Kresylechtviolett. Allerdings tritt hier die Fibrillenbildung nicht hervor, vielmehr hat man den Eindruck eines wabig gebauten Schleimgewebes.

Die elastischen Fasern sind gut erhalten, nur im Bereich dieses Gewebes bis auf geringe Reste geschwunden. In Flemmingscher Lösung fixierte Präparate und Gefrierschnitte mit Scharlachrotfärbung bestätigen die Annahme, daß es

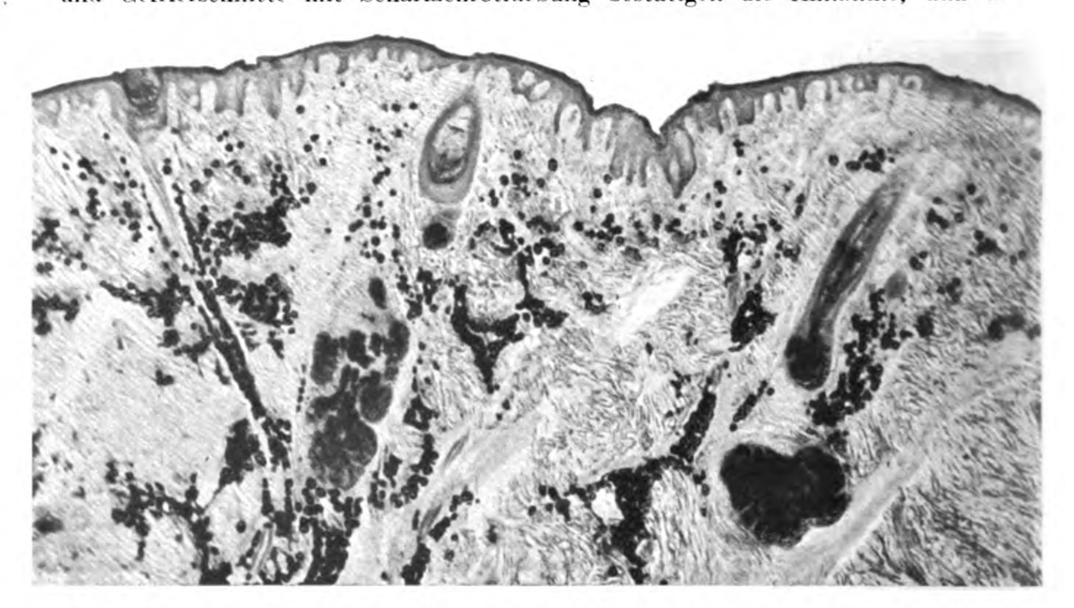


Abb. 2. Scharlachrotfärbung eines Gefrierschnittes mit Hämatoxylingegenfärbung. Vergr. 20 fach.

sich um Fettzellen handelt. Bei der Prüfung auf Doppelbrechung fanden sich keine Cholesterinkrystalle, wohl aber in einigen Fettzellen kugelförmige Haufen nadelförmiger Krystalle, die sich beim Erwärmen auflösten und bei abermaligem Erkalten — im Gegensatz zu den Cholesterinkrystallen — nicht wieder auftraten (Fettsäure- oder Margarinkrystalle).

Neben diesen cutanen Veränderungen fand sich in den untersten Schichten der Epidermis besonders im Bereich der Retezapfen fast durchweg vermehrtes feinkörniges Pigment von brauner Farbe. Gleichartiges Pigment findet sich an diesen Stellen auch in Chromatophoren des Papillarkörpers, die teils einzeln liegen, teils an kleine Infiltrate angegliedert sind. Polychromes Methylenblau färbt dieses Pigment grün. An vereinzelten Stellen, wo die Fettzellen besonders hoch hinaufreichen, liegen diese spindelförmigen Chromatophoren im Bereich des die Fettzellen umgebenden Schleimgewebes. Weiter nach abwärts läßt das Pigment sich nicht beobachten.

Es handelt sich somit um einen **systemisierten Naevus der Glutäalgegend**, der aus mehr oder weniger **gelblich gefärbten**



papulösen vielfach dicht aneinandergelagerten weichen warzigen Erhebungen besteht, die sich bei seitlichem Druck nach Art der Maculae atrophicae hernienartig vorwölben lassen. Der Naevus erinnert makroskopisch am meisten an einen Talgdrüsennaevus, zeigt aber bei mikroskopischer Untersuchung lediglich eine Einlagerung von Fettzellhaufen in den oberen Schichten der Cutis ohne Zusammenhang mit dem subcutanen Fettgewebe und ohne Beziehung zu den völlig unveränderten Anhangsgebilden der Epidermis. Daneben ist eine mit der Fetteinlagerung augenscheinlich in Zusammenhang stehende, durch Metachromasie und Aufhebung bzw. Verfeinerung der kollagenen Fasern leicht erkennbare Veränderung des Bindegewebes in unmittelbarer Nähe der Fetteinlagerung und ferner ein Schwund des elastischen Gewebes festzustellen. Außerdem ist im Bereich des Naevus eine Zunahme feinkörnigen Pigments und vielleicht auch eine geringe Vermehrung der Chromatophoren in der Papillarschicht nachweisbar.

Abb. 3. Färbung mit polychromem Methylenblau. Rötliche (in der Wiedergabe dunkle) Metachromasie in der Umgebung der als helle Lücken erkennbaren Fettzellen. Vergr. 40fach.

Die genannten Prozesse stehen wohl zweifellos in genetischem Zusammenhang und die Annahme, daß die Fettbildung auf Grund einer primären Veränderung des kollagenen Gewebes sich entwickelt hat, ist wohl am wahrscheinlichsten.

Interessant ist die gleichzeitige Vermehrung des intraepidermoidalen Pigments, die allerdings nur in geringem Grade vorhanden ist. Naevuszellen konnten wir nirgends finden. Fibroblasten und Capillarendothelien zeigten sich in dem betroffenen Bezirk ebenfalls etwas verändert, die letzteren erschienen stellenweise etwas geschwollen.

Von einer epithelialen Herkunft der diesen Naevus zusammensetzenden Elemente — abgesehen von dem vielleicht nur zufällig vermehrten Pigment — kann hier nicht die Rede sein, wenn auch eine Bildung mucinöser Substanz im Epithel unter gewissen Umständen vor-

kommen kann (vgl. Aschoff, Lehrbuch d. pathol. Anat.). Hier muß eine mucinöse oder mucinoide Metamorphose der kollagenen Substanz angenommen werden, um so mehr als die Zellen der Epidermis und ihrer Anhangsgebilde weder Fett- noch Mucinbildung aufwiesen.

Das überwiegende, theoretisch so interessante Vorkommen von Fettzellen und Fettgewebe in den oberen Schichten der Cutis in diesem systemisierten flachen und weichen Naevus gab dem einen von uns (E. Hoffmann) Veranlassung, dies Muttermal als Naevus lipomatodes cutaneus superficialis zu bezeichnen, und veranlaßte uns, nach ähnlichen Beobachtungen in der einschlägigen Literatur zu suchen.

Dabei konnte ein ganz analoger Fall nicht gefunden werden, und es scheint auffallend wenig über derartige Formen bekannt zu sein. Unna[1]) scheint zuweilen Fettzellen in Naevis gefunden zu haben, er glaubt eine gewisse Vermehrung derselben beim Wachstum gesehen zu haben, das er sich nicht erklären kann, da er an eine spontane Entstehung des Fettgewebes an jedem beliebigen Ort des Bindegewebes nicht glauben mag.

Brocq[2]) erwähnt „Naevi materni lipomatodes caractérisés par la présence dans les aréoles dilatées du derme d'une grande quantité de cellules adipeuses (Walther), ils peuvent arriver à constituer d'énormes tumeurs. Leur surface est d'un blanc jaunâtre; leur consistance molle, pas fluctuante." Leider gelang es uns nicht, den zitierten Autor irgendwo aufzufinden.

Hierher gehörig sind ferner die Bemerkungen von Rist[3]) betreffend „l'existence des naevi mous en dégénérescence lipomateuse, qui sur une coupe se montrent constitués à peu près uniquement par du tissu adipeux, qu'il paraît impossible de faire dériver du pannicule hypodermique" und von Darier[4]) in seiner Abhandlung über Lipome „Enfin, il n'est pas rare que la néoformation adipeuse soit associée avec une néoplasie fibreuse, muqueuse, ... constituant des fibrolipomes, des myxolipomes, etc."

Ausgedehnte Fälle von Naevus lipomatodes, die zwar histologisch nicht untersucht wurden, theoretisch aber hierher gehören, wurden vorgestellt von Hyde[5]), der ähnliche Fälle von Manassei (1877) und Scarenzio (1877) erwähnt, im Jahre 1885 bei einem 3 Jahre alten Knaben mit ausgedehntem schwimmhosenartigem Pigmentmal mit eingestreuten kleineren und größeren (bis hühnereigroßen!) Lipomen, von Little[6]) (1910), gleichfalls mit hühnereigroßen Fettgeschwülsten

[1]) Histopathologie der Hautkrankheiten S. 1156.
[2]) Traité élémentaire de derm. prat. **2**, 587. 1907.
[3]) La pratique dermatol. **3**, 571.
[4]) La pratique dermatol. **4**, 678/9.
[5]) Journ. of cut. and ven. diseases 1885, S. 193.
[6]) Royal Soc. of Med. 17. Nov. 1910. Ref. dieses Archiv **107**, 464.



bei einem 10 Wochen alten Knaben und von Fox[1]) (1912); hier waren die lipomatösen Massen an der Brust, am Nacken und an beiden Armen lokalisiert.

Diese Lipombildungen in Naevis können aber mit unserem Falle nicht wohl verglichen werden, da es sich um geschwulstartige Bildungen handelt. Auch ein Fall von Kromayer[2]) ist hier zu erwähnen, bei dem an beiden Füßen ebenfalls kleinkirschgroße, pemphigusblasenartige oberflächliche Lipome ohne Zusammenhang mit dem subcutanen Fettgewebe gefunden wurden. Hand in Hand mit diesen beschriebenen Veränderungen ging eine Abnormität der gesamten Haut mit Ausnahme des Gesichts und der Hände, welche auf einer Entwicklung von Fettgewebe in der Cutis vasculosa beruhte. Auch dieser Fall wird von dem Autor nicht sowohl als Naevus als vielmehr als Lipomatosis cutis superficialis aufgefaßt. Schließlich findet sich noch eine kurze Notiz bei Jadassohn[3]), der auf einen von Lennhoff untersuchten Fall Bezug nimmt. Er sagt hier, daß die oberflächliche Fettgewebseinlagerung in einem seiner Fälle (Dr. Lennhoff) an die Möglichkeit denken lasse, daß auch in den gewöhnlichen Exemplaren der Naevi bisher nicht voneinander zu differenzierende epitheliale und bindegewebige resp. endotheliale u. a. Elemente vorhanden sind. Genaueres über diese Beobachtung findet sich leider nicht.

Der von uns beschriebene Fall darf demnach prinzipielle Bedeutung beanspruchen, da er zeigt, daß es in den oberen Cutisschichten auch aus Fettzellen und Fettgewebe zusammengesetzte Naevi gibt, die genetisch wohl auf eine Metaplàsie des kollagenen Gewebes zurückzuführen und bindegewebiger Herkunft sind. Ob der geringen Vermehrung des epidermoidalen Pigmentes dabei eine mehr als zufällige Bedeutung beizumessen ist, muß bei der Geringfügigkeit der Pigmentvermehrung und dem Fehlen jeglicher Naevuszellen dahingestellt bleiben.

---

[1]) New York. Derm.-Ges. 27. II. 1912. Ref. dieses Archiv **115**, 298.

[2]) Allg. Dermatol. 1896, S. 185.

[3]) Dieses Archiv **117**, 716.

Über das Solarson.

Von
Dr. Heinrich Hörlein.

(Aus dem wissenschaftlichen Laboratorium der Farbenfabriken vorm. Friedrich Bayer & Co.)

Im Oktober vorigen Jahres, anläßlich der Trauersitzung der Chemischen Gesellschaft für den unvergeßlichen Emil Fischer, wurde von berufener Seite auch der Förderung gedacht, welche die medizinische Wissenschaft in theoretischer und praktischer Beziehung aus seinen sich über ein Menschenalter hin erstreckenden Arbeiten in so reichem Maße erfahren hat. Der größte Teil seiner Lebensarbeit galt ja der Erforschung von biologisch höchst wichtigen Körperklassen, der Purinbasen, Zuckerarten, Eiweißstoffe, Nucleinsäuren usw. Demgegenüber ist die Zeit, die Emil Fischer auf praktisch therapeutische Probleme verwandt hat, geradezu verschwindend klein zu nennen und doch zählen die Ergebnisse dieser Bemühungen mit zu dem Wertvollsten, was die pharmazeutische Chemie an synthetischen Heilmitteln überhaupt aufzuweisen hat. Es sei nur an die zusammen mit seinen Schülern Fritz und Lorenz Ach bewirkte Synthese des Coffeins und Theophyllins (Theocins) und an die Auffindung des Veronals und Sajodins erinnert. Außerdem sind aber Fischers Erfindungen auf diesem Gebiet nun ihrerseits wieder der Ausgangspunkt für zahlreiche andere Heilmittel geworden, die von der chemischen Industrie in Anlehnung an die grundlegenden Arbeiten von Emil Fischer geschaffen worden sind. So verhält es sich auch mit dem Solarson, über dessen Herstellung und Eigenschaften ich heute kurz berichten will, wobei ich zugleich nachträglich einem Wunsche Emil Fischers folge, der mir noch kurz vor seinem Tode nahegelegt hatte, über diese Versuche einmal ausführlich zu publizieren. Ganz in seinem Sinne liegt es zweifellos, diese Veröffentlichung in der Festschrift zu Ehren des auch von ihm hochgeschätzten heutigen Jubilars, dessen Verständnis für chemische Fragen Fischer immer besonders anerkannte, stattfinden zu lassen, zumal sich das Solarson auch unter den Dermatologen zahlreiche Freunde erworben hat.

Das letzte von Emil Fischer und zwar zusammen mit Georg Klemperer in die Therapie eingeführte Heilmittel ist das Elarson



gewesen, das in einer in der Januarnummer der Therapie der Gegenwart 1913 erschienenen gemeinsamen Abhandlung dieser beiden Autoren weiteren Kreisen bekannt gegeben wurde. Über die chemischen Prinzipien, die zum Elarson führten, berichtete Emil Fischer ein Jahr später in den Annalen der Chemie. Es ist eine höchst originelle Reaktion, die er da beschrieben hat, nämlich die Addition von Arsentrichlorid an die dreifach ungesättigte Behenolsäure, wobei die dreifache Bindung dieser Säure

$$C_8H_{17} \cdot C \quad C - (CH_2)_{11} \cdot COOH$$

zu einer doppelten aufgelöst wird unter Entstehung eines chlorhaltigen Komplexes,

$$\begin{array}{c} C_8H_{17} \cdot \underset{\displaystyle Cl}{\underset{|}{C}} = \underset{\displaystyle AsCl_2}{\underset{|}{C}} \cdot (CH_2)_{11} \cdot COOH \end{array}$$

der beim Behandeln mit Wasser die beiden an Arsen gebundenen Chloratome abgibt, während das an Kohlenstoff gebundene Chloratom erhalten bleibt:

$$\begin{array}{c} C_8H_{17} \cdot \underset{\displaystyle Cl}{\underset{|}{C}} = \underset{\displaystyle AsO}{\underset{|}{C}}(CH_2)_{11} \cdot COOH \end{array}$$

Das Strontiumsalz dieser letzteren Säure ist das Elarson. Es ist mit Rücksicht auf seine Unlöslichkeit in Wasser nur zu peroralen Darreichung geeignet. Aber auch die Alkalisalze der Elarsonsäure eignen sich nicht zur subcutanen Injektion, weil sie den Charakter von Seifen haben. Es galt also in anderer Weise das von Emil Fischer aufgefundene Prinzip zur Herstellung eines für Injektionszwecke geeigneten Arsenpräparates nutzbar zu machen, welche Aufgabe ebenso wie die technische Durcharbeitung der Elarsonherstellung in dem unter meiner Leitung stehenden wissenschaftlichen Laboratorium der Elberfelder Farbenfabriken durchgeführt wurde, und ist es das Verdienst der Herren Dr. Callsen und Dr. Grüttefien, in beiden Fällen die richtigen Wege beschritten zu haben.

Die Darstellung eines wirklich brauchbaren subcutanen Arsenpräparates war uns seit Jahren von zahlreichen Ärzten als besonders dringliche Notwendigkeit hingestellt worden. Zweifellos hat ja auch diese Art der Arsenzuführung vor der peroralen Darreichung gewichtige Vorzüge: Einmal belästigt sie den Verdauungstraktus des betreffenden Patienten nicht, ferner gewährleistet sie im allgemeinen eine raschere Wirkung. Die Salze der arsenigen Säure kommen für diesen Zweck deshalb nicht in Betracht, weil ihre Lösungen stark reizen, so daß Injektionen derselben meist Schmerzen, Schwellung und Entzündung verursachen. Man war daher schon früher dazu übergegangen, nach organischen Arsenverbindungen zu suchen, die diese Übelstände nicht aufwiesen. Vor Ausbruch des Weltkrieges erfreuten sich besonders die



unter verschiedenen Namen in den Handel gekommenen Salze der Mono- und Dimethylarsinsäure (Kakodylsäure), vor allem die Spezialitäten der Pariser Firmen Clin und Comar großer Beliebtheit. Sie bestachen durch ihren hohen Gehalt an Arsen bei relativ geringer Giftigkeit, erwiesen sich bei der Einspritzung im großen ganzen als reizlos und erschienen daher für längere Kuren besonders geeignet. Indessen konnten diese angeblichen Vorzüge nur kurze Zeit bei oberflächlicher Betrachtung standhalten. Das Urteil über die Kakodylate ist heute von pharmakologischer und klinischer Seite längst gesprochen: sie werden nur deshalb gut vertragen, weil in ihrem Molekül das Arsen so fest gebunden ist, daß, wie dies zuerst von Thomas R. Fraser und nach ihm von Heffter u. a. nachgewiesen wurde, normalerweise nur winzige Bruchteile im Organismus abgespalten werden und zur Wirkung gelangen. Die so viel gerühmte Ungiftigkeit der Kakodylsäure beruht also darauf, daß die Hauptmenge, ohne eine Arsenwirkung entfaltet zu haben, unverändert den Organismus verläßt. Wäre dies nicht der Fall, so würden eine oder wenige der üblichen Dosen die schwersten Intoxikationen zur Folge haben, wie eine einfache Rechnung ergibt. Die gebräuchlichen 5 und 10proz. Kakodylatlösungen von Clin enthalten nämlich pro Kubikzentimeter 19 und 38 mg Arsen in latenter Bindung, also ein Multiplum der Maximaldosis. Es ist demnach als ein wahres Glück zu betrachten, daß nachgewiesenermaßen nur ein geringer Bruchteil (nach Heffter nur etwa 2—3%) in Aktion tritt. Aber es muß ein unbehagliches Gefühl erwecken, daß man den therapeutischen Nutzeffekt nicht im Voraus zu bestimmen vermag. Wie schon v. Noorden festgestellt hat, „bestehen keine festen quantitativen Beziehungen zwischen den Mengen des eingeführten Kakodylats und dem Umfang der Spaltung. Wenn man einen so giftigen Körper wie Arsen anwendet, muß man aber auch jederzeit berechnen können, wieviel des Giftes im Körper zur Wirkung gelangt. Dies ist bei der Kakodyltherapie unmöglich". Auch Poulsson spricht mit anderen Worten dasselbe aus, wenn er sagt: „Solange die Überlegenheit der Kakodylate auf klinischem Wege nicht unzweifelhaft bewiesen ist, tut man besser, an genau dosierbarem Arsen festzuhalten."

Alle diese zeitlich vor der Solarsonerfindung liegenden Feststellungen von berufener ärztlicher Seite, deren Bedeutung ich wiederholt mit Exzellenz Fischer mündlich erörtern konnte, spornten uns natürlich mächtig an, dem empfundenen Übelstand baldmöglichst abzuhelfen. Die Realisierung gelang schließlich unter Verwertung der von Fischer ausgeführten Additionsreaktion von Arsentrichlorid an Verbindungen mit dreifacher Kohlenstoffbindung, nur gelangten nicht wie im Falle des Elarsons Säuren der Acetylenreihe (Behenolsäure), sondern Acetylenkohlenwasserstoffe zur Anwendung, um den seifigen Charakter der



Reaktionsprodukte zu vermeiden. Andererseits fehlte bei diesen Kohlenwasserstoffen die zur Salzbildung befähigte Carboxylgruppe, so daß man nach einem anderen Weg suchen mußte, um die erhaltenen Arsenverbindungen wasserlöslich zu machen. Dies gelang denn auch durch Oxydation des ursprünglichen Additionsproduktes, in dem das Arsen in dreiwertiger Form vorliegt, zur entsprechenden Arsinsäure, die dasselbe in fünfwertigem, zur Salzbildung befähigten Zustand enthält. Am einfachsten Acetylenkohlenwasserstoff, dem Acetylen selber, stellt sich die hier angedeutete Reaktionsfolge formelmäßig so dar:

$$CH \equiv CH \xrightarrow{AsCl_3} CHCl = CH \cdot AsCl_2 \xrightarrow{H_2O} CHCl = CHAsO$$

$$\xrightarrow{\text{Oxydation}} CHCl = CH \cdot AsO \begin{matrix} OH \\ OH \end{matrix}$$

Die auf diese Weise erhältliche Acetylenchlorarsinsäure ist eine prachtvoll krystallisierende Substanz vom Schmelzpunkt 131°, löslich in Wasser, Alkohol und Aceton, schwer löslich in Ligroin. Auch ihre Alkalisalze sind spielend wasserlöslich. Bei der physiologischen Prüfung, die von dem Leiter des pharmakologischen Laboratoriums unserer Firma, Herrn Dr. Impens, durchgeführt wurde, zeigte sich indessen, daß mit der Acetylenchlorarsinsäure das angestrebte Ziel, ein Präparat mit voller Arsenwirkung zu schaffen, noch nicht ganz erreicht worden war. Das Produkt nimmt eine Zwischenstellung zwischen den Kakodylaten und der arsenigen Säure ein, die allerdings nach der letzteren Seite stark verschoben ist. Jedoch ist die geringere Toxizität ein Beweis dafür, daß das Arsen im Organismus nicht vollständig zur Abspaltung gelangt. Der Nachteil der Kakodylate, mit denen man, wie oben ausgeführt, eine völlig unkontrollierbare Arsenmenge je nach dem Grade der den einzelnen menschlichen Individuen zukommenden Spaltungsfähigkeit dem Körper zuführt, wäre also mit der Acetylenchlorarsinsäure gemildert, aber noch nicht völlig beseitigt gewesen. Über die mit diesem Präparat ausgeführten Tierversuche vergleiche im einzelnen die später folgende Tabelle.

Man stand also vor der Notwendigkeit, in der angedeuteten Richtung weiter zu suchen. Unsere Vermutung, daß mit verlängerter Kohlenstoffkette die Labilität des Arsenatoms noch weiter zunehmen würde, erwies sich als richtig. Im Interesse möglichster Kürze möchte ich es mir versagen, alle sonstigen bei dieser Gelegenheit hergestellten Verbindungen und ihre Wirkung zu beschreiben, vielmehr möchte ich gleich zu der Verbindung kommen, die als Lösung des gestellten Problems gelten kann, zu der Heptinchlorarsinsäure. Dieselbe leitet sich von einem Acetylenkohlenwasserstoff mit 7 Kohlenstoffatomen ab,



dem Heptin, das seinerseits wiederum aus dem Aldehyd Oenanthol durch Chlorierung und Abspaltung von 2 Molekülen Salzsäure entsteht. Das Oenanthol wird durch Erhitzen von Ricinusöl neben Undecylensäure erhalten. Die hier angedeuteten Reaktionen werden durch folgendes Schema veranschaulicht:

$$CH_3(CH_2)_5 \cdot CHOH \cdot CH = CH(CH_2)_8 \cdot COOH$$
Ricinusölsäure

$$\xrightarrow{\text{Erhitzen}} CH_3(CH_2)_5 \cdot CHO + CH_2 = CH(CH_2)_8 \cdot COOH$$
Oenanthol + Undecylensäure

$$CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CHO$$
Oenanthol

$$\xrightarrow{\text{Chlorieren}} CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CHCl_2 \xrightarrow{\text{Abspaltung von}} 2\,HCl$$
Dichlorheptan

$$CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2C \equiv CH$$
Heptin

$$\xrightarrow{\text{Anlagerung von } AsCl_3} CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CCl = CHAsCl_2$$
Additionsprodukt

$$\xrightarrow{H_2O} CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2CCl = CH \cdot AsO$$
Heptinchlorarsenoxyd

$$\xrightarrow{\text{Oxydation}} CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CCl = CH \cdot As{\overset{OH}{\underset{OH}{=}}}O$$
Heptinchlorarsinsäure

Die Heptinchlorarsinsäure krystallisiert in feinen Blättchen vom Sp. 115°. Sie enthält rund 30% Arsen (genau 29,29%).

Das Handelsprodukt Solarson ist die einprozentige isotonische Lösung des Ammoniumsalzes dieser Säure; es kommt in Ampullen zu 1 ccm = 3 mg Arsen (Größe I) und 2 ccm = 6 mg Arsen (Größe II) in den Verkehr und ist diese letztere Packung speziell auf Anregung von dermatologischer Seite geschaffen worden, weil zur Behandlung von Hautleiden häufig etwas größere Arsengaben erforderlich sind, als sie der innere Mediziner zur Beeinflussung von Anämie, Chlorose usw. benötigt.

Beim Behandeln mit Alkalien läßt sich aus dem Solarson im Gegensatz zu den Kakodylaten, die unter diesen Bedingungen überhaupt nicht verändert werden, das Arsen quantitativ abspalten. Entsprechend ist das Verhalten im tierischen Organismus. Im Tierversuch ist die Toxizität des Solarsons, auf Arsen berechnet, ungefähr dieselbe wie die der arsenigen Säure. Mathematisch genau läßt sich dies allerdings nicht belegen, weil bekanntlich die Verträglichkeit der arsenigen Säure bei den verschiedenen Individuen derselben Tierart in ziemlich weiten Grenzen schwankt und ähnliche Erscheinungen naturgemäß auch beim Solarson auftreten. Als Ergebnis einer ganzen Reihe von Versuchen



fand Herr Dr. Impens die nachstehenden Werte, denen zum Vergleich die in der Literatur für Kakodylsäure, Methylarsinsäure und arsenige Säure angegebenen Werte gegenübergestellt sind:

		Kakodylsäure	Methylarsinsäure	Acetylenchlorarsinsäure	Solarson	As_2O_3 bzw. Kaliumarsenit
Maus von 20 g subcutan	Dosis toler.	0,02 g	0,05 g		0,0001 g	
	Dosis letal.	0,025 g	0,066 g		0,0002 g	
Kaninchen pro Kilo intravenös	Dosis toler.	0,3 g	0,5 g	0,022 g = 0,009 g As	0,0132 g = 0,004 g As	
	Dosis letal.	0,4 g	0,66 g	0,03 g = 0,012 g As	0,0198 g = 0,006 g As	0,007 g As_2O_3 = 0,005 g As
subcutan	Dosis toler.			0,08 g = 0,032 g As	0,057 g = 0,017 g As	
	Dosis letal.			0,12 g = 0,048 g As	0,066 g = 0,02 g As	0,01 g As_2O_3 = 0,007 g As
per os	Dosis letal.				0,066 g = 0,02 g As	
Hund pro Kilo subcutan	Dosis toler.			0,01 g = 0,004 g As	0,0026 g = 0,0008 g As	
	Dosis letal.			über 0,01 g = über 0,004 g As	0,0033 g = 0,001 g As	
intravenös	Dosis letal.					0,002—0,003 g Kaliumarsenit

Auf die klinischen Erfahrungen mit dem Solarson möchte ich als Nichtfachmann nicht eingehen. Auch sind darüber bereits zahlreiche Abhandlungen in der medizinischen Fachpresse erschienen, ferner ist das Solarson nach all den Mitteilungen, die uns darüber zugegangen sind, offenbar schon so zum Allgemeingut der deutschen Ärzteschaft geworden, daß es sich erübrigt, an dieser Stelle noch mehr darüber zu sagen. Besonders klar wurde uns die große Beliebtheit, die sich das Solarson in den wenigen seit seiner Einführung verflossenen Jahren erworben hat, als wir dasselbe vorübergehend mit Rücksicht auf die Schwierigkeit der Beschaffung des Ausgangsmaterials Ricinusöl nur in beschränktem Umfang liefern konnten, welche Hemmungen aber jetzt endgültig beseitigt sind.



Nur auf zwei Fragen, die häufig von ärztlicher Seite aufgeworfen werden, möchte ich zum Schluß noch kurz zu sprechen kommen, die Möglichkeit einer Nervenschädigung nach Solarson ähnlich wie nach Atoxyl oder anderen aromatischen Arsenabkömmlingen und das Fehlen des Knoblauchgeruches in der Ausatmungsluft nach Solarsongebrauch. Diese letztere Tatsache macht die Anwendung des Präparats den Patienten gegenüber der Kakodylattherapie natürlich besonders angenehm. Sie findet ihre Erklärung in der oben wiedergegebenen Konstitution der Solarsonsäure, die keine Möglichkeit zum Entstehen von Kakodylverbindungen (zwei Methylradikale in Verbindung mit einem Arsenatom) bietet, wie sie bei der Reduktion der Kakodylsäure durch Magenwand, Darm, Leber und andere innere Organe gegeben ist. Auch Nervenschädigungen sind nach Solarson trotz seiner ausgedehnten Anwendung in vielen Hunderttausenden von Fällen noch niemals beobachtet worden. Sie sind aber auch nicht zu erwarten, da sich das Solarson im Gegensatz zum Atoxyl, das den Arsenrest an einen aromatischen Benzolkern gebunden enthält, von einem rein aliphatischen Kohlenstoffderivat ableitet. Das ist nun wiederum die Ursache, daß das Solarson keinerlei spezifische Wirkung auf experimentelle Trypanosomen- und Spirilleninfektionen im Tierversuch besitzt (ebenso wie alle übrigen bisher bekannten aliphatischen Arsenverbindungen), indessen erleichtert es durch seine allgemeine Wirkung auf die Zelle dem Organismus den Kampf mit den Spirochäten und ist nach vielfachen uns gewordenen Mitteilungen zufolge seiner roborierenden Wirkung zur Unterstützung bei Quecksilberkuren, Nervenlues usw. schon häufig mit gutem Erfolg herangezogen worden.

(Aus der Böhmischen Dermatologischen Klinik in Prag [Vorstand: Prof. Dr. F. Šamberger].)

Über eine atypische Form von Aktinomykose.

Von
Dr. **Karl Hübschmann**,
Assistent der Klinik.

Mit 10 Textabbildungen.

Die pathogenen Trichomyceten und Trichobakterien, von welchen die ersteren zu den Hyphomyceten, die letzteren zu den Schizomyceten gezählt werden, sind von Petruschky in der letzten Ausgabe des Kolle-Wassermannschen Lehrbuches wie folgt eingeteilt worden:

Trichomyceten: a) Actinomyces,
b) Streptothrix.
Trichobakterien: a) Cladothrix,
b) Leptothrix.

Der „Actinomyces" ist nach ihm gekennzeichnet „durch die von ihm allein gebildeten Strahlenkranzformen im lebenden Körper".

„Streptothrix" ist durch „reichliche, echte Verzweigung, welliges Wachstum, später Fragmentation und Bildung von Conidienketten, die als Fortpflanzungsorgane dienen", charakterisiert.

Die Trichomyceten sind von den Trichobakterien genügend scharf abgegrenzt. Dagegen ist die Abgrenzung der Aktinomykose gegen die Spezies „Streptothrix" nicht immer leicht durchführbar. In der Literatur, welche sich mit dieser Frage beschäftigt, finden wir oft Fälle, welche die Merkmale beider Gruppen besitzen, wie auch solche, welchen bestimmte Gruppenmerkmale vollständig fehlen. Es kann also allgemein von einer scharfen Trennung dieser zwei Gruppen nicht gesprochen werden und die gemeinsamen, bzw. oft fehlenden Gruppenmerkmale sprechen für Übergangsformen. In beiden Gruppen finden wir echte Ramifikationen. Der hauptsächlichste Unterschied liegt in der strahlenförmigen Anordnung der Peripheriefäden und der eventuellen Bildung keulenförmiger Formen. Diese zwei letztgenannten Merkmale sind es, welche durch ihr unregelmäßiges Vorkommen die Zugehörigkeit der einzelnen Arten, besonders wenn sich zu den klinischen Abweichungen noch ein abweichendes Verhalten in den Kulturen und im Tierversuch gesellt, unsicher machen.



Eine Berücksichtigung aller typischen und atypischen Fälle würde die Schranken dieser Arbeit, welche nur ein möglichst getreues Bild unseres Falles, soweit es die ungünstigen und schwierigen Verhältnisse gestatteten, wiederzugeben bezweckt, weit überschreiten. Den Krankheitserreger in unserem Falle nennen wir kurzweg „Actinomyces", welcher Name also eine ganze Gruppe von Mikroorganismen, die hauptsächlich kulturell oft verschieden sind, bezeichnet. Wir dürfen aber nicht vergessen, daß es sich hier nicht um eine typische, sondern um eine atypische Aktinomykoseform handelte.

Es ist nicht möglich, alle während längerer Beobachtungszeit bei unserem Falle erhobenen Tatsachen an dieser Stelle anzuführen, und so müssen wir uns nur auf die atypischen oder für unseren Fall wichtigen Befunde beschränken. Eine detaillierte Wiedergabe unserer Erfahrungen behalten wir uns für eine spätere Publikation vor.

Kurze Krankengeschichte.

Unser Fall betrifft ein 14jähriges Mädchen, welches 3 Monate nach Beginn der Erkrankung auf unsere Klinik kam. Zur Zeit der Aufnahme ergab sich folgender klinischer Befund:

Die Haut zwischen dem rechten Ohre und dem Auge, sowie auch die Partien unter dem Os zygomatic. zeigen eine diffuse Schwellung, sind violett-bräunlich verfärbt und auf Druck schmerzhaft. Von dieser Unterlage erheben sich deutlich erbsen- bis haselnußgroße Knoten und Tumoren und an dem oberen Rande zwei Bläschen, nur teilweise mit gelbweißer Flüssigkeit gefüllt. Die Knoten sind größtenteils von regelmäßig runder Form, sitzen breit auf, haben eine glatte Oberfläche und eine sehr feine und so dünne Epidermis, daß an einigen Stellen das unterliegende Gewebe mit violett-brauner Farbe durchschimmert. Ihre Konsistenz ist größtenteils schwammig, teilweise deutlich fluktuierend. Die Oberfläche mancher Herde ist mit Krusten bedeckt, nach deren Entfernung kleine, fistulöse Öffnungen sichtbar werden. Aus diesen entleert sich schon auf geringen Druck eine verschieden große Menge dünnflüssiger, seröser, manchmal sanguinolenter, sehr oft mit Schleim oder Eiterflocken gemischter Flüssigkeit, in welcher hier und da die typischen Körnchen gefunden werden. Nach Incision der Knoten zeigt sich, daß dieselben mit einer gelatinösen, rotbraunen Masse, die stellenweise schon auf geringen Druck hervortritt und sehr oft Körnchen enthält, ausgefüllt sind. Stellenweise sind die Knoten als runde, elastische Gebilde unter der Haut fühlbar. Von einer ähnlichen Affektion ist auch die angrenzende Halspartie bis zum Musc. sternocleidomastoideus befallen (s. Abb. 1).

Sonstiger Status, sowie die inneren Organe normal.

In dem klinischen Bilde tritt also in den Vordergrund der besonders in den Frühstadien typische knoten- und tumorartige Charakter der Affektion, welcher einesteils an die knotenartigen Formen der Aktinomykose erinnert, andernteils eine ebenso große Ähnlichkeit mit den Anfangsstadien von auch in Europa beschriebenen Mycetomen, besonders mit demjenigen von Miescher[1]), zeigt.

[1]) Miescher Quido, Über einen Fall von Mycetoma pedis nostras, verursacht durch eine neue pathogene Streptothrix, nebst Bemerkungen zur Systematik der Trichomyceten (dieses Archiv 1917).





Abb. 1. Photographie der Patientin etwa 5 Monate nach Beginn der Erkrankung.

Es sei noch bemerkt, daß die Krankheit in der Zeit des Getreidedreschens entstand, also unter günstigen Bedingungen für die Entstehung der Aktinomykose, und daß auch ein cariöser Zahn vorhanden war. Die Infektion auf dem Wege der Speicheldrüsen kann in unserem Falle ausgeschlossen werden.

Morphologie des Pilzes, Verhalten der Drusen im hängenden Tropfen, cutane Reaktion.

Was die Drusen, ihre Zahl und ihre Beschaffenheit anbelangt, kann nichts wesentlich Neues angeführt werden. Bei dem Pilze selbst ist auffallend der vollkommene Mangel an homogenen Fäden sowie der Reichtum an Verästelungen und ausschließlich welligen oder wenigstens unregelmäßig gekrümmten Fäden. Diese Eigenschaften sowie die in den Kulturen festgestellte späte Fragmentation erinnerte an Streptotricheen. Die durchschnittliche Breite der Fäden aus Drusen betrug 0,2—0,5 $\mu\mu$, derjenigen aus Kulturen 0,5—0,7 $\mu\mu$.

Im ganzen kann man sagen, daß unser Actinomycet nur schwer zum Wachstum zu bringen war. Am besten noch und konstant in Maltose-, Glykose- oder Maltose-Glykosebouillon und dies sowohl aerob als anaerob, ohne wesentlichen Unterschied. In diesen Nährböden wuchs er typisch in der Form von rundlichen, durchtränkten Wattestückchen oder unregelmäßigen Schollen mit gelbbrauner Verfärbung im Zentrum und weißer, verschwommener Peripherie. Die Nährflüssigkeit blieb immer klar und zeigte niemals ein Oberflächenwachstum. Geringfügiges Wachstum kam auch zustande in Neutralbouillon, Milch, Lackmusmolke und im Ei. Im Peptonwasser und im sterilen Brunnenwasser fielen alle Versuche negativ aus.

Von den festen Nährböden wuchs der Pilz auf Maltoseagar und auf koaguliertem Rinder- und Menschenserum, nach Zugabe von Maltose oder Glykose, manchmal auch ohne diese. Das Wachstum war sehr spärlich. Es bildeten sich isolierte, halbkugelförmige, glatte, glänzende, anfangs durchscheinende, später weißliche, milchig getrübte Kolonien, welche sehr fest am Nährboden hafteten. Auf koaguliertem Serum kam es zur Bildung eines rotbraunen Farbstoffes und einige, sehr alte Kolonien nahmen Rosettenformen an. Der Pilz wuchs immer nur in der ersten Generation; eine Überimpfung gelang niemals. Auf Gelatine, Kartoffel und einer ganzen Reihe anderer Nährböden fand kein Wachstum statt. Beobachtungen des Wachstums im hängenden Tropfen haben nichts Neues ergeben.

In den Kulturen bildete sich weder Säure noch Indol. Das Wachstum gedieh am besten bei 37°, bei einer Temperatur von 25° war es kaum bemerkbar und niemals charakteristisch. Durch eine Erwärmung auf 65° durch 45 Minuten verlor der Pilz seine Wachstumsfähigkeit

(Fortsetzung S. 349.)





Abb. 2. Eiteraufstrich mit einer sehr seltenen Verästelung in 3 Teile, sowie kugel- und keulenförmigen Endverdickungen der Fäden. Abb. 2—5 sind photographische Aufnahmen, nach Gram gefärbter Aufstriche. Vergrößerung: Reichert, homogen. Immers. 1″/12′, komp. Okul. 4.



Abb. 3. Ausstrich aus einer 15 Tage alten Maltoseagarkultur.

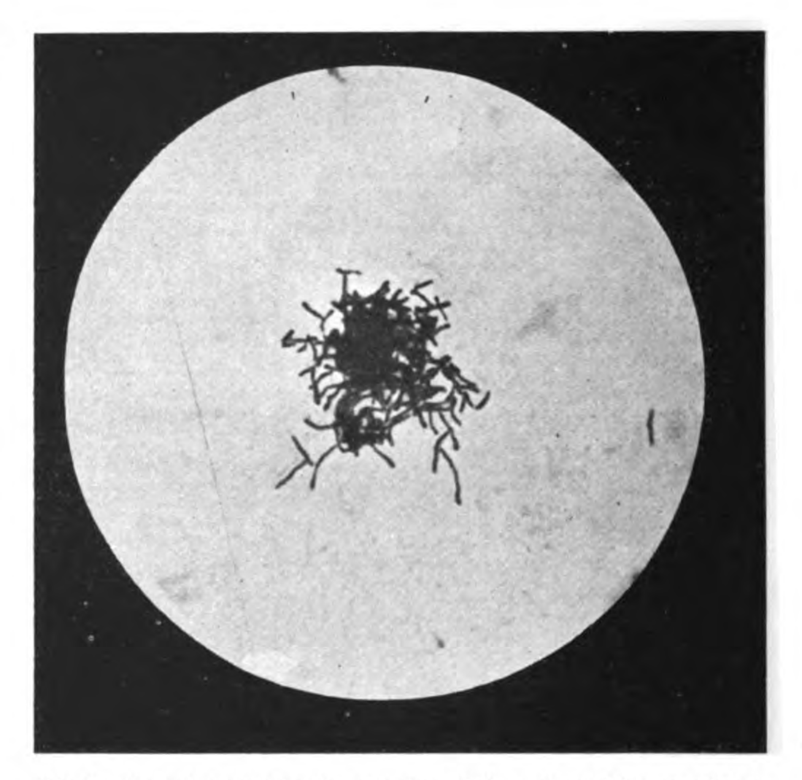


Abb. 4. Ein Actinomyceshaufen aus einer 18 Tage alten Maltoseagarkultur.

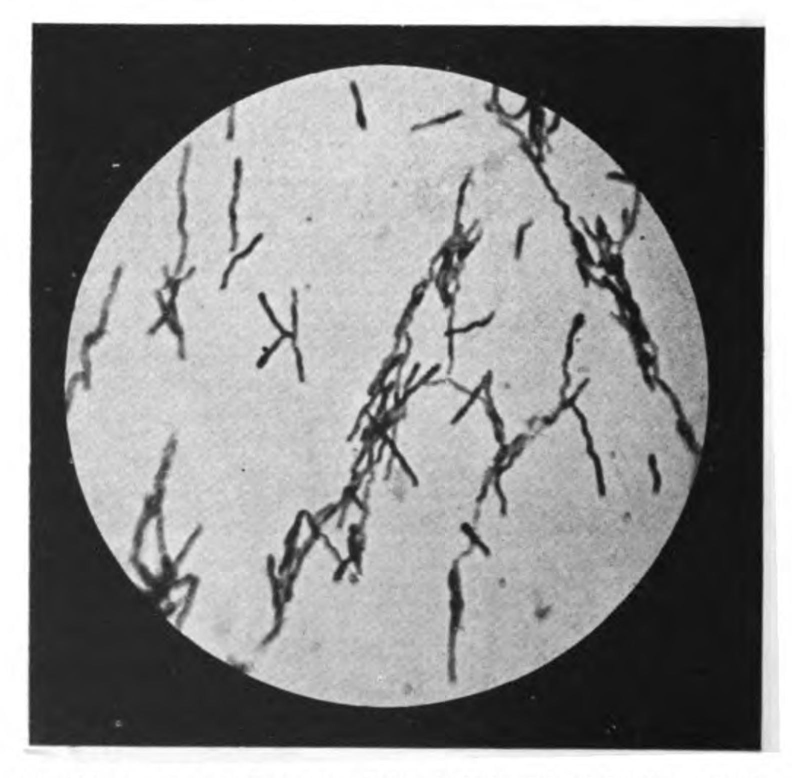


Abb. 5. Ausstrich aus einer 14 Tage alten Kultur in Maltoseglykosebouillon. Häufige Ramifikation verschiedener Arten, überwiegend wellenartiger Charakter, sowie zahlreiche kugel- und keulenförmige Endverdickungen der Fäden.



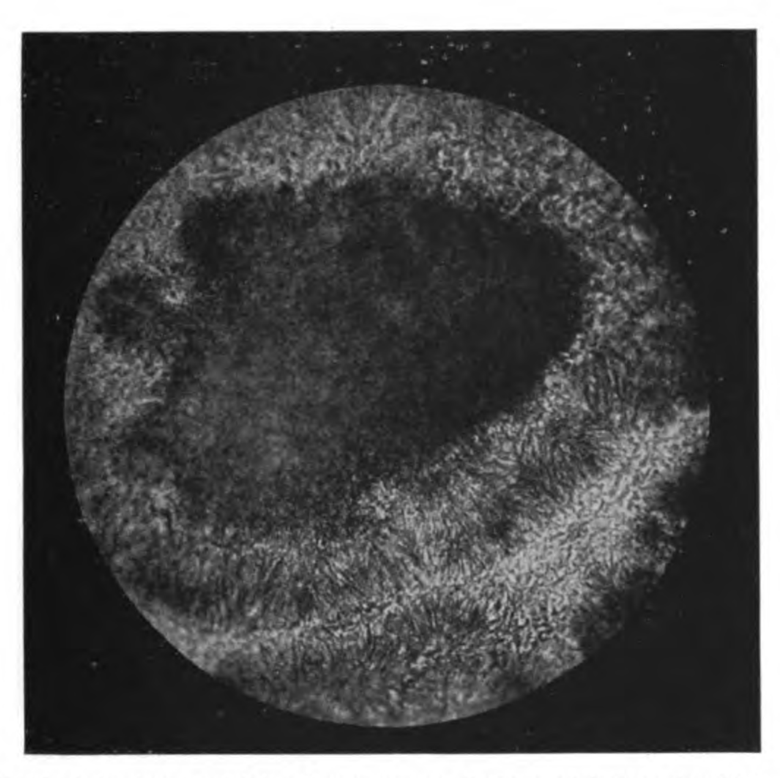


Abb. 6. Durchschnitt einer entwickelten Druse aus einem Excisionsstück. Intensiv gefärbte zentrale Partie, die aus einem filzartigen Geflecht von äußerst feinen Fäden besteht, scheidet sich scharf von der weniger intensiv gefärbten Umgebung, in welche bäumchenartig verzweigte Fäden verlaufen. Mikrophotogramm eines histologischen Präparates. Vergrößerung: Reichert, Obj. 1, Okul. 2.

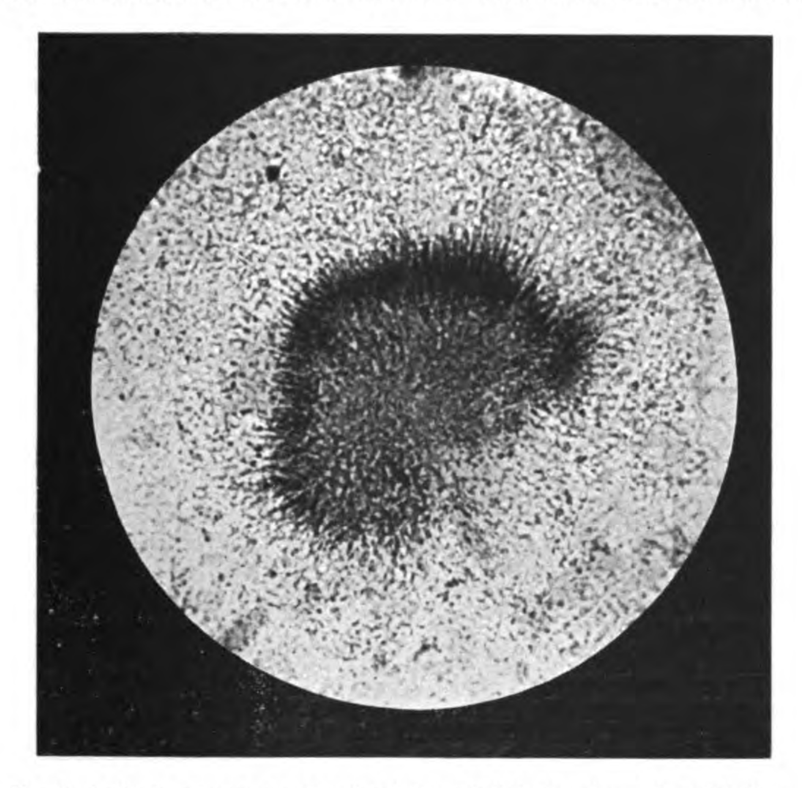


Abb. 7. Durchschnitt einer Druse aus fixiertem Eiter. Radiale Anordnung der schlanken, spindelförmigen Keulen an der Peripherie gut erkennbar. Mikrophotogramm eines histologischen Präparates. Vergrößerung: Reichert, Obj. 1, Okul. 2.



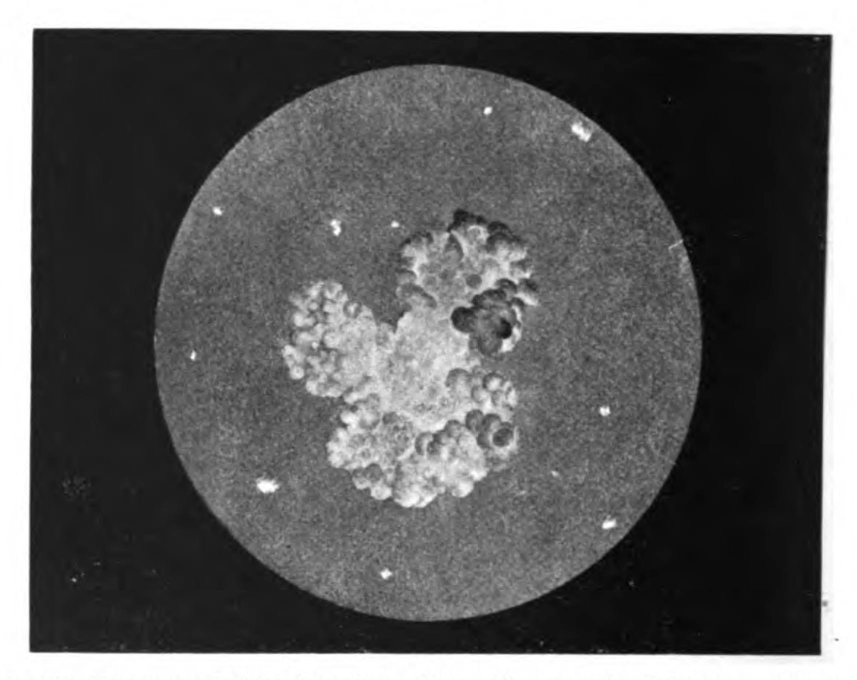


Abb. 8. Eine Gruppe von halbkugelförmigen Gebilden, die aus runden Schollen zusammengesetzt sind und isolierte, rundliche Kolonien aus Maltoseglykosebouillon (9 Tage alte Kultur). Gezeichnet. 8 mal vergrößert.

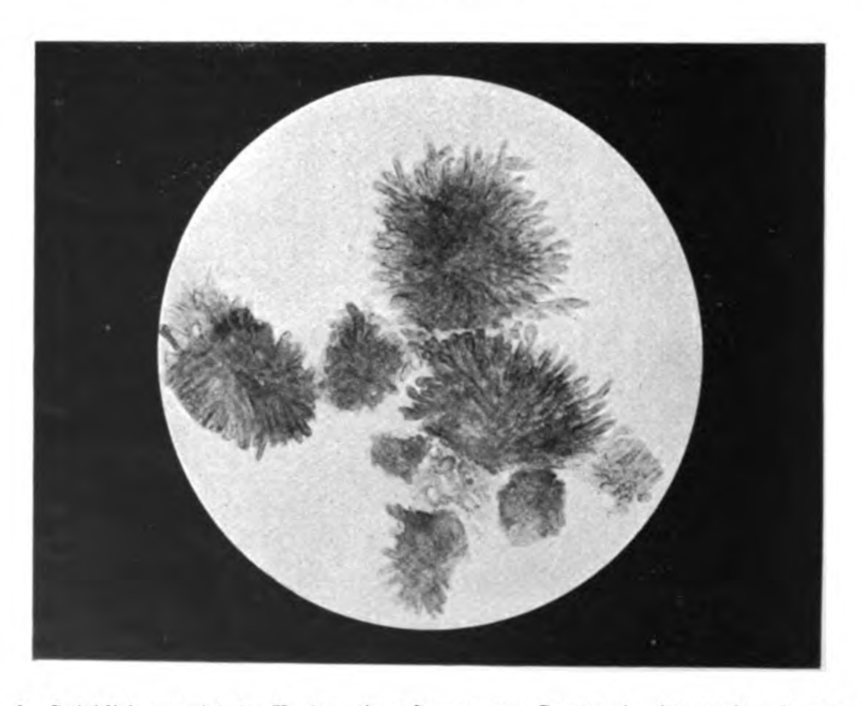


Abb. 9. Reichlich entwickelte Keulen einer Gruppe von Drusen im hängenden Tropfen von Maltoseglykosebouillon (nach 14 tägigem Aufenthalt im Thermostat) mit einigen atypischen Keulenformen. Bei der Druse links sind feine Fäden angedeutet, die in den Tropfen hineinwachsen. Gezeichnet in $^{2}/_{3}$ der Vergrößerung: Reichert, Tub. 160, Obj. 6, Okul. 4.

vollständig. Er war nicht säurefest und färbte sich nach Neisser nur unvollkommen. In den Kulturen konnte man niemals irgendwelchen Geruch konstatieren.

Für Tiere ist er nach unseren bisherigen Erfahrungen nicht pathogen.

Wichtig ist die durch uns sichergestellte Tatsache, daß die Mehrzahl der Drusen im hängenden Tropfen, welche im Thermostat aufbewahrt waren, typische Keulen entwickelten, und zwar nicht nur dort, wo früher nur Andeutungen von keulenförmigen Gebilden zu finden waren, sondern auch in Fällen, in welchen wir vorher mit allen üblichen Methoden nicht imstande waren, die geringste Andeutung von Keulenbildung zu entdecken. Auf diese Art und Weise stellten wir die Keulen um einen Monat früher, als durch alle sonstigen Methoden fest und konnten ferner beweisen, daß eine typische Keulenentwicklung nicht nur in Tropfen von Zuckerbouillon, sondern auch in physiologischer Kochsalzlösung stattfindet. Wir hatten den Eindruck, als ob in diesem Medium die Entwicklung rascher vor sich ginge, was gewissermaßen auf Degenerationsformen hindeuten würde, obwohl sich nicht ausschließen läßt, daß es sich um durch Wärme, Feuchtigkeitsunterschiede oder osmotische Einflüsse zur Entwicklung gebrachte, primär angelegte, aber nicht sichtbare Keulen handelt.

Erfahrungen über die Ausbildung von Keulen an den Drusen haben gezeigt, daß es nicht an allen Drusen unter sonst gleichen Umständen zur Ausbildung der Keulen kam. Was für Bedingungen dazu nötig und wie so beschaffene Drusen charakterisiert sind, darüber können wir nichts Näheres angeben. Als Hauptbedingung hat sich das Verweilen im Thermostat bei 37° gezeigt. Einmal ausgebildet erhielten sich die Keulen fast ohne Veränderung bis zur völligen Austrocknung des Tropfens (bei unseren Beobachtungen am längsten 2 Monate). Ob diese unsere, bezüglich der Keulenbildung gemachte Erfahrung sich verallgemeinern läßt, konnten wir wegen des vollkommenen Mangels an sonstigem aktinomykotischen Material nicht entscheiden. In unserem Falle konnten wir uns aber wiederholt von der Richtigkeit unserer Befunde überzeugen.

Soweit wir aus unserem Falle schließen können, scheint es, daß das Alter der Drusen allein nicht von entschiedenem Einfluß für die Bildung von Keulen ist. Wir fanden doch keine Keulen bei Drusen aus Stellen, welche nahe der Ausheilung standen und demnach die ältesten Drusen enthielten! Es ist sicher, daß die Keulen ein größeres Alter der Drusen beweisen, es müssen jedoch nicht alle ganz gleich alte Drusen — auch bei ein und demselben Kranken nicht — und nicht einmal aus ein und derselben Stelle, Keulen besitzen. Indem wir auf die verschiedenen Theorien, welche sich mit der Erklärung der Keulenbildung befassen, hier nicht weiter eingehen, möchten wir noch bemerken, daß wir in



unserem Falle erst dann im Eiter Drusen mit guter Keulenbildung fanden, als die Patientin schon durch längere Zeit ziemlich große Dosen von Jodkali eingenommen hatte, so daß es zu keiner Neubildung von Knoten oder Tumoren mehr kam und die alten Herde sich schon in deutlicher Regression befanden, also zu einer Zeit, in welcher, wie wir glauben, die Virulenz des Pilzes abgeschwächt oder die Abwehrkraft des Organismus gesteigert war.

Interessant dürfte weiter noch unsere Beobachtung sein, daß in Maltoseglykosebouillon die schollenartigen Wachstumsformen des Pilzes in einen nicht vollkommen abgeschlossenen Halbkugelmantel gruppiert waren, ähnlich also, wie dies bei den Aktinomykosedrüsen im lebenden Körper und bei isolierten Kolonien des Pilzes, welche in Flüssigkeiten gezüchtet werden, zu finden ist. Gegen die Zufälligkeit dieser Erscheinung spricht das regelmäßige und sich wiederholende Auftreten derselben.

Die Cutanreaktion ist vorzüglich gelungen und zeigte eine cutane Überempfindlichkeit nach Art der Tuberkulin- und Trichophytinallergie gegen das Antigen, welches aus einer Bouillonkultur hergestellt worden war. Eine Temperaturerhöhung konnten wir nicht verzeichnen, vielleicht deshalb, weil die Pilzmenge in der Kultur ungenügend war, vielleicht auch wegen des nicht hinreichenden Alters der Kultur. Dafür wurde eine eklatante Herdreaktion beobachtet.

Die Cutanreaktion, welche nach vorher tastenden Versuchen mit 0, 1 ccm des Pilzantigens angestellt wurde (Applikation streng intradermal), begann nach 12 Stunden sichtbar zu werden und erreichte den Höhepunkt in 24 Stunden. An der Einstichstelle war ein harter, roter Knoten sichtbar und um diesen war die Haut in einem Durchmesser von ca. 6 cm rosarot verfärbt, leicht erhaben und ödematös. Dieser Hof zeigte an einigen Stellen kurze, strahlenförmige Ausläufer (s. Abb. 10). Sämtliche Kontrollversuche fielen negativ aus.

Die Pirquetsche Tuberkulinreaktion war in unserem Falle positiv.

Die histologischen Untersuchungen haben nichts Erwähnenswertes ergeben.

Schluß.

Beim Vergleich der Kulturen unseres Pilzes mit denen, welche bisher bei menschlicher Aktinomykose beschrieben wurden, begegnen wir einer Reihe von Abweichungen.

Unser Fall muß nach dem Gesagten als eine atypische Aktinomykose betrachtet werden, vielleicht als eine Übergangsform der Gruppen „Actinomyces“ und „Streptothrix“. Ähnliche Fälle wurden mehrmals in der Literatur erwähnt und wir glauben, daß deren Zahl eine bedeutende Erhöhung erfahren würde, wenn eine große Anzahl von Aktinomykosefällen durch längere Zeit beobachtet werden könnte und zu zahlreichen





Abb. 10. Photographische Aufnahme der Intradermalreaktion mit Pilzantigen nach 24 Stunden. Über dem eigentlichen Reaktionshof Spuren der Kontrollinjektionen.

Kulturversuchen auch wiederholte histologische Untersuchungen sowie Tierversuche sich gesellen würden. Sie könnten uns wie unser Fall als Belege für Berestnews Meinung dienen, daß Aktinomykose nur einen Sammelbegriff darstellt und daß die Krankheit durch verschiedene Abarten des Pilzes verursacht wird. Inwieweit und in welcher Richtung diese Verschiedenheit einen Ausdruck in dem klinischen Bilde findet, müssen weitere Untersuchungen lehren. Auch die Systematik dieser pathogenen Mikroorganismen ist heutzutage keineswegs definitiv ausgebaut, so daß alle möglichst gründlich beobachteten Fälle Gewinn und Bereicherung unserer Kenntnisse bringen, sei es, daß sie die nicht genügend charakterisierten Gruppen schärfer trennen, sei es, daß sie im Gegenteil unsere künstlichen Grenzen, die sich mit dem Leben und seinen Geboten keineswegs vertragen, zertrümmern helfen.

(Aus der Psychiatrischen Universitätsklinik Jena [Direktor: Prof. Dr. Berger].)

Über Nirvanolexantheme.

Von

Dr. Walter Jacobi,

Abteilungsarzt an der Klinik.

Mit 5 Abbildungen.

Am 10. VIII. 1919 erkrankte die 26jährige Gertrud S. aus Jena, die schon früher vom 29. VIII. bis 22. X. 1916 wegen manisch-depressiven Irreseins in unserer Klinik behandelt worden war und zur Zeit seit dem 12. VI. 1919 erneut wegen dieser Erkrankung in unserer Behandlung steht, plötzlich mit Schüttelfrost, Übelkeitsgefühl und starkem Kopfschmerz. Die Temperatur betrug 40° in der Achselhöhle gemessen. Auf der Brust war ein scharlachverdächtiger Ausschlag zu sehen, der in Gegend der Unterschlüsselbeingruben begonnen hatte und der sich noch im Verlaufe desselben Tages über Rumpf und Extremitäten ausbreitete. Das Exanthem bestand aus hellroten, sich rasch vergrößernden Flecken um die Haarbälge herum. Jene zeigten eine Tendenz zum Konfluieren. Auf Druck mit dem Glasspatel ließ sich die diffuse Rötung wegdrücken. Schließlich wurden auch Hals und Kopf unter Freilassung der Mundgegend befallen, auch die Stirn erschien leicht gerötet. Halsschmerzen bestanden nicht, Rötung und Schwellung der Halsorgane konnten nicht festgestellt werden. Die Zunge war feucht, nicht belegt. Auch späterhin war sie nie belegt, bot auch niemals das Bild einer Himbeerzunge. Beiderseits bestand eine leichte Conjunctivitis palpebrarum. Die Lymphdrüsen am Hals waren nicht vergrößert, späterhin wurden die axillaren und inguinalen Drüsen als mäßig geschwollen angesprochen. Der Puls war dem Fieber entsprechend beschleunigt, aber gleich- und regelmäßig. Magen- und Darmstörungen bestanden nicht; Leber und Milz waren nicht nachweisbar vergrößert. Albuminurie wurde nicht beobachtet.

Am 12. VIII. abends sank die Temperatur auf 38,3°, während sie die beiden Abende zuvor gegen 40° betragen hatte. Es fiel an diesem Tage auf, daß Gesicht und Extremitäten, besonders die Unterarme, leicht teigig geschwollen waren.

Tagsüber war Pat. meist ruhig, abends war sie nur vorübergehend erregt, beruhigte sich aber leicht auf Brom, das wir uns zu geben entschlossen, nachdem wir nach Ausbruch des Exanthems sofort alle Schlafmittel abgesetzt hatten, die Pat. bis zum 9. VIII. abends regelmäßig erhalten hatte.

Am 13. VIII. abends stieg nun die Temperatur der Pat., die am Morgen fieberfrei gewesen war, wieder auf 39,8° an und betrug auch am Abend des nächsten Tages noch 39,1°.

Seit dieser Zeit bestand heftiger Juckreiz.

Am 15. VIII. sank dann die Temperatur unter gleichzeitiger Abblassung des Exanthems wieder zur Norm herab. Bis zum 19. VIII. blieb Patientin mit Aus-



nahme einer leichten Temperaturerhöhung am Abend des 16. VIII. auf 37,3° fieberfrei.

Vom 21. VIII ab, wo die Temperatur 38,4° betrug, sank dann die Temperatur bis zum 25. VIII. staffelförmig bis zur Norm herab. Auch das Exanthem, an dem in letzter Zeit auch Lippen und Wangenflächen leicht beteiligt waren, blaßte immer mehr ab, um schließlich ganz zu verschwinden.

Vom vierten Krankheitstage ab trat eine leichte, kleienförmige Abschuppung, besonders des Gesichts ein, die auch nach der Genesung im geringen Maße fortbestand. An Händen und Füßen wurde die Epidermis in großen zusammenhängenden Fetzen abgestoßen. (Vgl. Abb. 1.)

Zu Beginn der Erkrankung glaubten wir bestimmt es mit einer Arzneidermatose zu tun zu haben. Als aber das Fieber und das Exanthem am 12. Krankheitstage von neuem wieder aufflammte, hielten

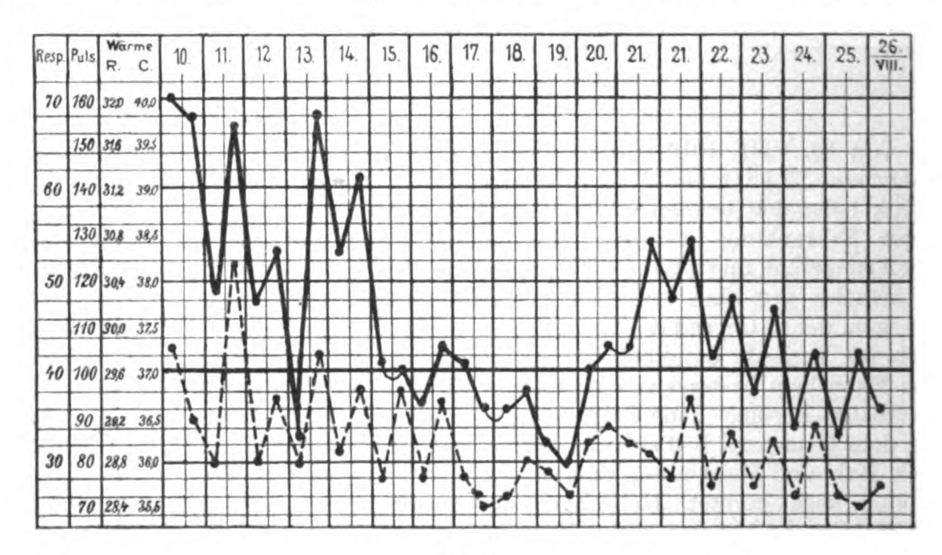


Abb. 1.

wir die Zuziehung eines internistischen Spezialkollegen für geboten. Dieser stellte nach Kenntnis der Krankengeschichte und der Fieberkurve die Diagnose auf Scarlatina, die er aber nach stattgehabter Diskussion wieder zurücknahm. Das Fehlen der Mandelentzündung und von Veränderungen der Zunge, die bestehende Conjunctivitis sprachen entschieden dagegen. Die Diagnose blieb auch nach dieser Konsultation unklar. Differentialdiagnostisch mußten ernstlich diffuse Exytheme erwogen werden, wie sie bei verschiedenen Infektionskrankheiten, namentlich bei Sepsis, ferner bei Atropinvergiftung und nach Injektion von Heilserum vorkommen. Auch an Arzneiexantheme mußte gedacht werden, wie sie z. B. nach Antipyrin und antipyrinhaltigen Mitteln (Pyramidon, Migränin, Salipyrin), nach Phenacetin, Sulfonal, Veronal, Chinin, Opium, Morphium, Digitalis, Strychnin, Chloralhydrat, Salicylsäure, nach Codein, nach Darreichung von Quecksilberpräparaten, nach Brom und Jod, nach innerlichem Gebrauch



von Arsen, nach Salvarsan- und Tuberkulininjektionen vorkommen. Schließlich mußte man auch an erythematöse Exantheme denken, wie sie bei Gonorrhoe, bei Tripperrheumatismus, bei Pellagra, bei Purpura rheumatica, schließlich bei der Menstruation zuweilen angetroffen werden (vgl. E. Lesser, Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, 13. Auflage, Berlin, Julius Springer).

Aber auch der zu Rate gezogene dermatologische Spezialkollege konnte sich nicht zu einer endgültigen Diagnose entschließen.

Auf Veranlassung von Herrn Professor Berger, der mir mitteilte, daß in den letzten Jahren eine ganze Reihe analoger Exantheme in der Klinik beobachtet worden seien, wurden die betreffenden Krankengeschichten herausgesucht.

Im folgenden gebe ich kurz die Aufzeichnungen wieder, die dort über die beobachteten Erytheme gemacht sind:

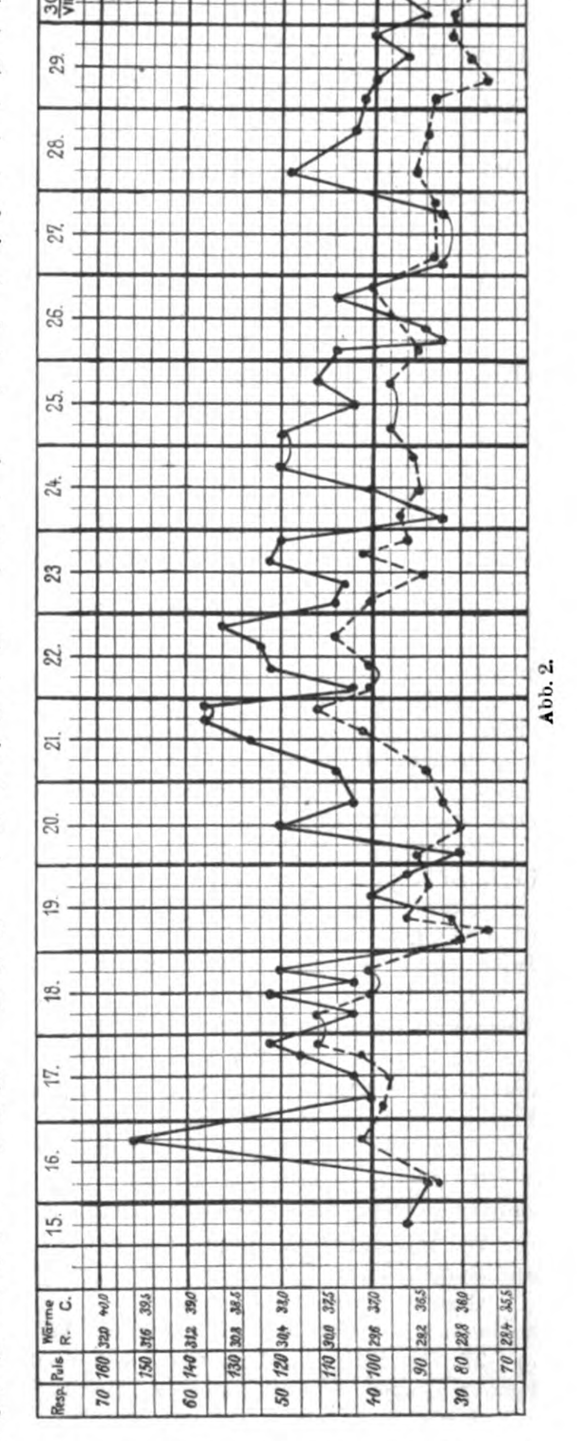


Abb. 2

1. Marie K. aus Ahorn bei Coburg, seit 28. VI. 1894 wegen Neurasthenie in unserer Klinik, 60 Jahre alt.

Am 8. II. 1917 aus voller Gesundheit heraus plötzlich Kopf- und Magenschmerzen, langdauende Müdigkeit. Absetzen der Medikamente.

10. II. 1917. Nachts ohne Mittel schlecht geschlafen, Kopfschmerz, Augenbrennen, morgens im Gesicht und am Körper starkes hellrotes, nicht erhabenes Exanthem, auf der Brust einzelne bis zu Einpfennigstück große Flecken, an Armen und Beinen konfluierend.

Conjunctivitis palpebralis. Temperatur 37,8°.

12. II. 1917. Auf Amylenhydrat + Pantopon wenig geschlafen. Sprach gestern viel von Sterben. Heute frischer. Exanthem sehr zurückgegangen.

13. II. 1917. Haut noch etwas geschwollen und gerötet, schuppt. Leichte Conjunctivitis, Schlaf schlecht, doch wieder munter.

16. II. 1917. Exanthem geheilt. Temperatur stets etwas über 37°. Schlaf sehr schlecht. Subjektiv viel Klagen. Ganz niedergeschlagen, überall Schmerzen. Zwangsgedanken und Melodien, die sie verfolgen.

Herzsensationen, Kopfdruck, Benommenheit.

20. II. 1917. Temperatur unter 37°. Befinden wechselnd. Auf Paraldehyd nicht geschlafen, sondern Herzklopfen und Übelkeit. Klagt über schlechten Geschmack. Ab und zu Phenacetin.

Erst am 8. IV. 1917 lesen wir in der Krankengeschichte: Hat wieder ihren alten Zustand erreicht, scherzt, liest Zeitung, beschäftigt sich, alle drei Tage Mittel.

2. Annemarie H., aus A. vom 24. VII. 1918 bis 6. II. 1919 wegen Dementia praecox in unserer Klinik, damals 24 Jahre alt.

16. VIII. 1918. Temperatur 39,6°. Allgemeines Exanthem. Alle Haarfollikel rot. Verdacht auf Scarlatina.

17. VIII. 1918. Prof. R. nimmt ein toxisches Exanthem an. Temperatur abgesunken. Redet inkohärent und wenig, depressiv. Medinal 0,5, dann keine Mittel mehr.

19. VIII. 1918. Exanthem geschwunden, Temperatur um 37°. Appetit stets gut. Oft gesperrt. Heimweh. Depressiv. Antwortet auf Fragen gar nicht oder mit halber Stimme.

Am 22. VIII. 1918. Fast mutistisch. An Händen, Unterarmen, Beinen und etwas am Hals neues Exanthem; rote papulöse Efflorescenzen. Temperatur angestiegen. Juckreiz.

26. VIII. 1918. Temperatur normal. Sehr abweisend, liegt starr in Rückenlage beschäftigungslos da.

Exanthem ganz abgeblaßt. Haut aber noch körnig, Appetit ausreichend. (Vgl. Abb. 2.)

Am 27. XII. 1918. Ganz plötzlich mit 39° diffuses scharlachrotes Exanthem über dem ganzen Körper mit Schwellung des Gesichts und der Augenlider. Starke Injektion der Conjunctiven. — Keine Angina. Arzneiexanthem.

30. XII. 1918. Fieberfrei. Exanthem abgeblaßt. Beginnende Schuppung. Verweigert energisch jede Nahrung. Muß gefüttert werden.

15. I. 1919. Plötzlich wieder hochrotes Exanthem über das ganze Gesicht und Ohren mit leichter Schwellung der Augenlider. Diesmal morgens noch kein Fieber und keine wesentliche Störung des Allgemeinbefindens.

17. I. 1919. Exanthem wieder abgeblaßt. (Vgl. Abb. 3.)

3. Olga St., Gärtnersfrau aus D., vom 11. III. bis 28. IV. 1919 wegen melancholischer Depression in unserer Klinik, damals 42 Jahre alt.

25. III. 1919. Erkrankte mit Erbrechen und Schwächegefühl. Temperatur am Morgen 38,9°.

Gesicht gerötet und gedunsen. Conjunctiven injiziert. Auf dem Körper beginnendes, kleinfleckiges Exanthem. Wird isoliert.

27. III. 1919. Im Isolierhaus sehr unglücklich; klagt, man werde sie in den Kerker bringen, sie müsse sterben. Bricht jedesmal nach dem Opium 0,3. Fieber s. Kurve.

Obstipiert. Extremitäten und Rücken mit kleinen roten Pünktchen bedeckt (gerötete Hautpapillen). Gesicht in toto leicht gerötet.

29. III. 1919. Keine Rötung mehr. Entfiebert. Stark depressiv. Unruhig.



Ißt nur gefüttert. Schlaf gut.

31. III. 1919. Ißt besser, keine Übelkeit mehr. Glaubt, sie käme bald in einen Kerker, niemals mehr auf die Abteilung.

2. IV. 1919. Somatisch symptomfrei. Steht mittags etwas auf. Stark depressiv. Urin: Eiweiß-Hauch. Diazoreaktion fraglich.

4. IV. 1919. Wieder auf Station zurückverlegt. (Vgl. Bl. IV.)

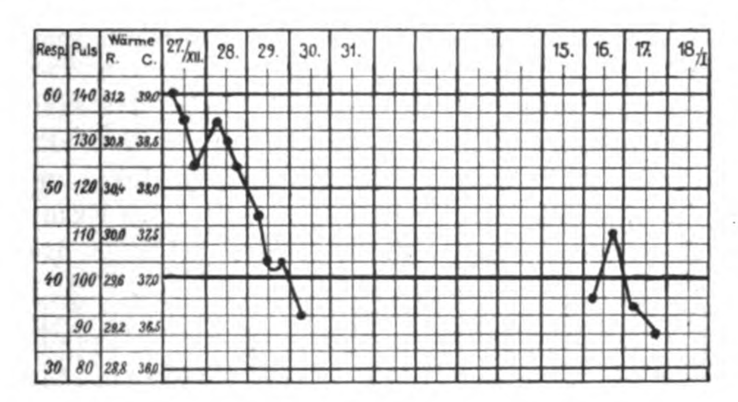


Abb. 3.

4. Frieda F., geb. K. aus Volkstedt bei Rudolstadt, vom 9. XII. 1918 bis 31. V. 1919 wegen Schizophrenie in unserer Anstalt, damals 29 Jahre alt.

31. XII. 1918. Plötzlich Exanthem über dem ganzen Körper, Rötung und leichte Knötchenbildung. Im Gesicht starke Schwellung. Fieber siehe Kurve. Keine Schlafpulver mehr.

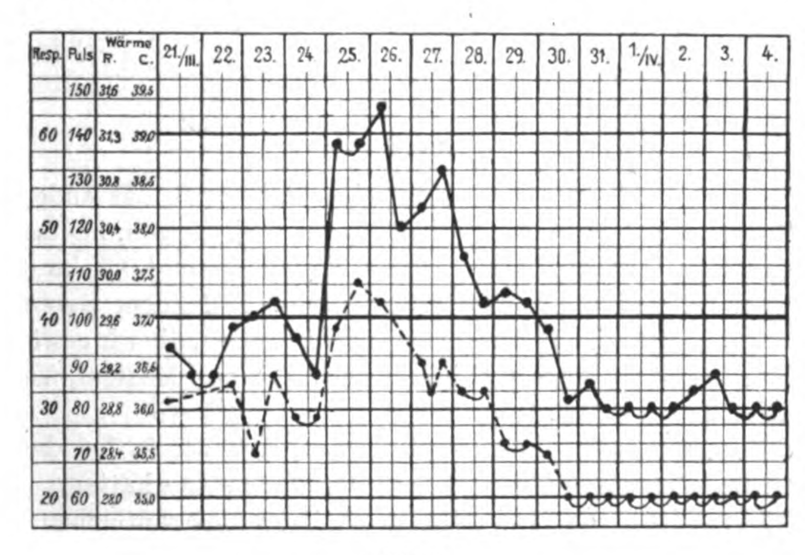


Abb. 4.

3. I. 1919. Das Exanthem hatte zunächst an Rötung zugenommen, blaßt jetzt etwas ab.

6. I. 1919. Fieber und Exanthem geschwunden.

10. I. 1919. Erneute Eruption mit Fieberanstieg, ohne daß Pat. Arzneimittel erhalten hätte.



15. I. 1919. Fieber gefallen, Exanthem noch vorhanden, Gesichtsschwellung geringer, Allgemeinbefinden gut.

23. I. 1919. Kein Exanthem mehr, munter, macht zeitweise Handarbeiten, schizophren.

Läppisch, albern, ohne tiefe Affekte. (Vgl. Abb. 5.)

Unabhängig von mir ließ ich nun die Stationsschwester die Namen und die Menge der Mittel aus den Arzneiverordnungsbüchern herausziehen, die die betreffenden Kranken während ihres Aufenthaltes in der Anstalt bekommen hatten. (Vgl. S. 359.)

Es ergab sich also die überraschende Tatsache, daß sämtliche mit Exanthem erkrankte Patientinnen am Abend vor ihrer Erkrankung Nirvanol erhalten hatten, und zwar 2 Kranke je 1,0 g und die drei übrigen je 0,5 g. Bei keiner der Patientinnen trat das Exanthem nach einer einmaligen Nirvanolgabe auf. Die beiden, bei denen das Erythem

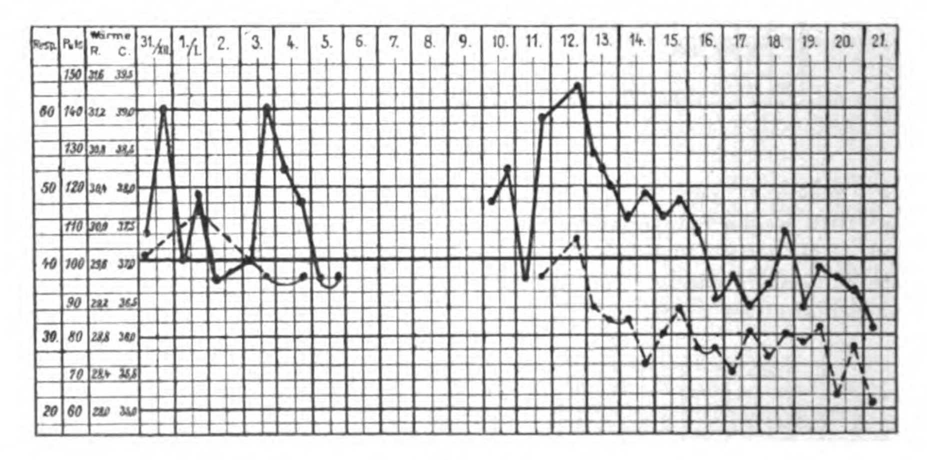


Abb. 5.

nach 1 g erschien, hatten zuvor, das eine Mal vor 6, das andere Mal vor 13 Tagen, schon einmal 1 g erhalten. Die drei übrigen, bei denen es sich nach 0,5 g einstellte, hatten in zwei Fällen zweimal 0,5, im dritten Fall einmal 1,0 und 0,5 g Nirvanol erhalten. Außerdem waren allen zuvor noch die Mittel im Wechsel verabreicht worden, die wir gewöhnlich bei Schlaflosigkeit in unserer Klinik geben: Veronal, Medinal, Veronal-Phenazetin, Trional usw.

Es drängt sich also die Vermutung auf, daß wir es bei den vorliegenden Dermatosen mit Nirvanolexanthemen zu tun hatten.

Die Durchsicht der Literatur nach Nirvanolexanthemen ergab nun folgendes:

Aus der Universitäts-Kinderklinik zu Göttingen liegt eine Arbeit von F. Roeder[1]) vor, in der eine Reihe von Nirvanolexanthemen behandelt wird.

[1]) Über die Anwendung von Schlafmitteln in der Kinderheilkunde, mit besonderer Berücksichtigung des Nirvanols von Frieda Roeder. Therap. Monatshefte **33**, Heft 2.

Keßler.		Fr. Fischer.	A. Hoffmann.	O. Stockhause.	G. Sonnekalb.
1916.		1918.	1918.	1919.	Vom 14. 6.—30. 7.
21. 10. Veronal 1,0.	21. 12. Medinal 1,0.	9. 12. Medinal 0,5.	24. 7. Medinal 0,5.	11. 3. Medinal 1,0.	1919 abwechselnd:
24. 10. Medinal 1,0.	24. 12. Veronal 1,0.	10. 12. Veronal 0,5.	25. 7. Veronal 1,0.	12. 3. Trional 1,0.	Medinal 1,0.
27. 10. Ver.Phen.1,0.	27. 12. Medinal 1,0.	11. 12. Trional 0,5.	26. 7. Pant. Hyosc.	13. 3. Nirvanol 1,0.	Veronal 1,0.
30. 10. Veronal 1,0.	29. 12. Veronal 1,0.	12. 12. Medinal 0,5.	27. 7. Par. Medinal.	15. 3. Ver. Phen. 0,5.	Trional 1,0.
2. 11. Medinal 1,0.		13. 12. Veronal 0,5.	28. 7. Veronal 1,0.	16. 3. Medinal 0,5.	31. 7. Nirvanol 0,5.
3. 11. Ver.Phen.0,5.	1917.	14. 12. Par. 10,0, Tr.	29. 7. Medinal 1,0.	17. 3. Trional 0,5.	1. 8. Trional 0,5.
6. 11. Veronal 1,0.	1. 1. Medinal 1,0.	1,0.	30. 7. Trional 1,0.	18. 3. Nirvanol 0,5.	2. 8. Medinal 0,5.
9. 11. Medinal 1,0.	4. 1. Ver. Phen. 0,5.	15. 12. Medinal 1,0.	31. 7. Veronal 1,0.	19. 3. Veronal 0,5.	3. 8. Veronal 0,5.
12. 11. Ver.Phen.0,5.	7. 1. Medinal 1,0.	16. 12. Hyosc. 0,3 M.	1. 8. Medinal 1,0.	20. 3. Medinal 0,5.	4. 8. Trional 0,5.
15. 11. Medinal 1,0.	10. 1. Veronal 1,0.	17. 12. Nirvanol	2. 8. Ver. Phen. 0,5.	21. 3. Trional 0,5.	5. 8. Nirvanol 0,5.
18. 11. Medinal 1,0.	13. 1. Medinal 1,0.	1,0.	3. 8. Nirvanol 0,5.	22. 3. Medinal 0,5.	6. 8. Medinal 0,5.
21. 11. Veronal 1,0.	16. 1. Veronal 1,0.	21. 12. P. 15,0, Med.	4. 8. Ver. Phen. 0,5.	23. 3. Trional 0,5.	7. 8. Veronal 0,5.
24. 11. Veronal 1,0.	19. 1. Medinal 1,0.	0,5.	5. 8. Medinal 0,5.	24. 3. Nirvanol 0,5.	8. 8. Trional 0,5.
27. 11. Medinal 1,0.	22. 1. Veronal 1,0.	22. 12. Veronal 1,0.	6. 8. Veronal 0,5.	25. 3. Exanthem.	9. 8. Nirvanol 0,5.
30. 11. Veronal 1,0.	25. 1. Medinal 1,0.	23. 12. Medinal 1,0.	8. 8. Ver. Phen. 0,5.		10. 8. Exanthem.
3. 12. Medinal 1,0.	28. 1. Veronal 1,0.	24. 12. Veronal 1,0.	9. 8. Nirvanol 0,5.		
6. 12. Veronal 1,0.	31. 1. Nirvanol 1,0.	25. 12. Hyoscinspr.	10. 8. Ver. Phen. 0,5.		
9. 12. Medinal 1,0.	3. 2. Veronal 1,0.	28. 12. Medinal 1,0.	12. 8. ,,		
12. 12. Veronal 1,0.	6. 2. Nirvanol 1,0.	29. 12. Veronal 1,0.	13. 8. ,,		
15. 12. Medinal 1,0.	7. 2. Exanthem.	30. 12. Nirvanol 1,0.	15. 8. Nirvanol 0,5.		
18. 12. Veronal 1,0.		Exanthem.	16. 8. Exanthem.		



Von 100 klinischen und poliklinischen Kindern, denen Nirvanol verabreicht worden war, bekamen 12 ein rubeolaartiges Exanthem, bei 50 Fällen, die das Mittel mehr als dreimal erhalten hatten, wurde neunmal mit Sicherheit Fieber festgestellt. Klinisch war nur 1 Exanthemfall fieberlos. Nur einmal trat das Fieber gleich nach der 1. Medikation auf, und auch nur einmal das Exanthem. Bei allen anderen ging mindestens eine dreimalige Verabreichung voran, häufig sogar eine acht-, einmal sogar eine vierzehnmalige. Zweimal trat das Fieber erst vier und fünf Tage nach der letzten Medikation auf. Von der Größe der Dosis war die Reaktion unabhängig. Es genügte bei einem einmal sensibilisierten Kinde eine sehr kleine Dosis, verhältnismäßig viel kleiner als die anfangs gegebene. Das Exanthem sah Ref. nach fortgesetztem Gebrauch nur bei einem sehr intoleranten Kinde sich wiederholen. Bei einem Kinde steigerte sich die Fieberreaktion mit jedem Mal. In anderen Fällen nahm die Intensität der Wirkung allmählich ab.

Die Form des Exanthems war „rubeola- bis masernartig, kleinfleckig, etwas feiner als Masern, einzelner stehend als Scharlach", nicht immer gleich lokalisiert, mit Bevorzugung von Gesicht, Rumpf, Streckseiten der Extrémitäten, Mund war frei. Die Exantheme waren reizlos.

Zuvor waren von Fürbringer[1]) zum ersten Male zwei Fälle von Nirvanolexanthemen beschrieben worden, die scharlachähnlich aussahen.

Und Majerus[2]) hatte schon in der Sitzung des Ärztlichen Vereins zu Hamburg vom 15. X. 1918 über einen Todesfall nach Nirvanol berichtet, bei dem ein scharlachähnliches Exanthem mit hoher Temperatur und anschließender hämorrhagischer Nephritis aufgetreten war. Derselbe Autor spricht in der Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. die Vermutung aus, daß die Überempfindlichkeit gegen das Nirvanol verbreiteter sei als gegen andere Schlafmittel. Meist erst nach 6- bis 7maliger Darreichung des Mittels beobachtete er öfters fieberhafte Haut- und Schleimhautausschläge sowie Ödeme.

Ferner macht Majerus Mitteilung von einem Fall, den sein Chef, Prof. Sänger, Hamburg, in seiner Privatpraxis beobachten konnte[3]). Eine 42jährige, wegen Depressionen behandelte Dame bekam 6mal 0,5 g Nirvanol. Vom 5. Tage an trat steigendes Fieber bis 40° auf, am 7. Tage trat am ganzen Körper ein anfänglich urticarielles, dann scarlatinaähnliches Exanthem auf (unter Freilassung der Schleimhäute), während sich zugleich im Gesicht, an beiden Vorderarmen und Händen, sowie auch an den Unterschenkeln ein ziemlich starkes, teigiges Ödem entwickelte. Trotz sofortigen Aussetzens und Gegenmaßnahmen blieben Fieber und Ödeme noch 8 bis 9 Tage lang bestehen. Die Pat. klagte sehr über ihren Zustand, insbesondere über den starken Juckreiz. Da die Temperatursteigerung nach seiner Erfahrung oft mehrere Tage dem Auftreten des Exanthems und der Ödeme vorausgeht, stellte er die Forderung auf, bei Fieber, das sonst nicht zu erklären ist, sofort die Nirvanoldarreichung auszusetzen.

Dann berichtet Michalke, Oberarzt an der Landes-Irrenanstalt in Eberswalde[4]), über zwei Fälle, bei denen etwa 12 Stunden nach einmaliger Nirvanolgabe (0,5 g) ein febriles Ansteigen der Temperatur (bis 38,2°) und eine erythematöse Rötung der Gesichtshaut eintrat. Sofort nach Aussetzen des Mittels sank die Temperatur und das Erythem verschwand, während nach weiterer Nirvanolgabe

[1]) Fürbringer, Über Nebenwirkungen von Schlafmitteln. Therap. d. Gegenw. 1918, S. 185.

[2]) Majerus, Hamburg, Nirvanol. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 63, Heft 5 u. 6.

[3]) Über die Nirvanolwirkung. Von Dr. Karl Majerus, Therap. Monatshefte, 33, Heft 4.

[4]) Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 14, Berlin, 3. IV. 1919.



das Fieber und die Rötung weiterbestanden, dabei aber kein somatisches Krankheitsgefühl, sondern eine gewisse Euphorie sich geltend machte.

Schließlich teilt Vögele[1]), Obermarchtal (Württemberg), einen Fall von Nirvanolexanthem im Anschluß an ein Serumexanthem mit. 10 Tage nach einem durchgemachten Serumexanthem trat bei einem Patienten auf Nirvanol, das er zu seiner Beruhigung genommen hatte, ein febriles Ansteigen der Temperatur bis über 38°, am folgenden bis über 40° mit Exanthem auf. Als am 3. Tage das Fieber nicht geringer wurde, das Exanthem dauernd weiter bestand, der Juckreiz sich mehrte, kam der Arzt auf den Verdacht eines Arzneiexanthems. Auf Aussetzen des Nirvanols trat ein lytischer Abfall des Fiebers und langsames Zurückgehen des Exanthems innerhalb von 5 Tagen ein.

Seiner chemischen Natur nach gehört Nirvanol zu den Harnstoffabkömmlingen. Es ist ein Hydantoin, d. h. es entsteht durch Verkuppelung des Harnstoffes mit Glykolsäure unter Austritt von zwei Molekülen Wasser. Ganz analog entsteht die Barbitursäure, die der Grundstock der bekannten Schlafmittel Veronal, Medinal, Proponal und Luminal ist, durch Verkuppelung von Harnstoff und Malonsäure.

Malonsäure Harnstoff

$CH_2 \langle {COOH \atop COOH}$ ($\uparrow H_2O$, $\downarrow H_2O$) ${NH_2 \atop NH_2} \rangle CO$

$CH_2 \langle {CO \cdot NH \atop CO \cdot NH} \rangle CO$ **Barbitursäure**

C_2H_5, $(C_6H_5)C_2H_5$ (Luminal) $\rangle C \langle {CO \cdot NH \atop CO \cdot NH} \rangle CO$ Diäthylbarbitursäure

(Veronal)
Diäthylbarbitursaures Natrium
(Medinal)
Dipropylbarbitursäure
(Proponal)
Äthylphenylbarbitursäure
(Luminal)

Glykolsäure (Oxyessigsäure) Harnstoff

$CH_2 \langle {COOH \atop OH}$ ($\rightarrow H_2O$) ${NH_2 \atop NH_2} \rangle C \cdot O$

$H_2C \langle {CO \cdot NH \atop NH \cdot CO}$ **Hydantoin**

${C_2H_5 \atop C_2H_5} \rangle C \langle {CO \cdot NH \atop NH \cdot CO}$ Diäthylhydantoin

Aethylphenylhydantoin
(Nirvanol)

Das Luminal steht also dem Nirvanol, das auch eine Phenylgruppe besitzt, nahe.

Im Gegensatz zu der Diäthylverbindung der Barbitursäure (Veronal, Medinal) ist das Diäthylhydantion völlig wirkungslos. Erst die Einführung eines Phenylradikals hat die therapeutische Wirksamkeit erzielt[2]).

[1]) Serumexanthem und Nirvanolexanthem von Dr. A. Vögele in Obermarchtal (Württemberg). Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 22, 29. III. 1919.

[2]) Fortschritte der praktischen Arzneibehandlung im Kriege. Von Prof. Dr. C. Bachem, Bonn a. Rh. Med. Klin. 15, Nr. 1.



Diese chemische Verwandschaft zum Luminal äußert sich auch in der analogen Wirkungsweise beider Medikamente auf den menschlichen Organismus, besonders im Auftreten analoger Exantheme[1]). Hierauf soll nicht näher eingegangen werden.

Es kann hier — wie bereits gesagt — nicht auf Analogie des Nirvanols zum Luminal, die sich auch im Auftreten ähnlicher Exantheme äußert, und die sich unseres Erachtens gründet auf die beiden Mitteln gemeinsame Imido- oder Phenylgruppe, näher eingegangen werden. Doch darf der Versuch nicht unterlassen werden, für die Entstehung der Exantheme eine Aufklärung zu geben. E. Tiling hat auf der Frauenabteilung unserer Klinik seit Herbst 1916 Versuche mit Nirvanol angestellt und hat seine Erfahrungen auch in der Novembernummer der Therapeutischen Monatshefte niedergelegt[2]).

Ich habe aus den Arzneiverordnungsbüchern herausziehen lassen, welche Patientinnen, wie oft und wieviel diese das neue Hypnotikum erhielten. Es konnte festgestellt werden, daß es an die verschiedensten Altersklassen in den verschiedensten Mengen verabreicht wurde. Die große Mehrzahl der Patientinnen nahm das betreffende Mittel wiederholt, ohne jemals eine Nebenwirkung zu zeigen, während in einzelnen Fällen das Medikament stets die gleichen Nebenwirkungen hervorrief. Bei Herz- und Gefäßkranken wurden Exantheme nicht häufiger beobachtet.

Eine zeitliche Disposition konnten wir auch nicht beobachten, wohl aber eine Empfindlichkeit gegen das Medikament mit der Zeit. Eine Abnahme der Empfindlichkeit, so daß die Nebenwirkungen schließlich ausblieben, sahen wir vorläufig nicht.

Die Form der Exantheme, der erythematöse, scarlatiniforme Charakter, die ödematösen Anschwellungen wiesen auf Funktionsstörungen der vasomotorischen Nerven hin, und es erschien die Annahme gerechtfertigt, daß es sich bei den skizzierten Arzneidermatosen um Reizungen der vasomotorischen Nerven durch das Medikament handelt. Auch Beziehungen zur Urticaria ex ingestis lagen ja auf der Hand.

Die Kombination mit Temperatursteigerungen aber verlieh den Nirvanolexanthemen ein besonderes Interesse hinsichtlich der Ent-

[1]) Über Luminalexanthem vgl. Graeffer, Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 20; Löwe, Dtsch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 20; König, Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 40; Gregor, Therapeut. Monatshefte 1912, Juniheft; Eder, Therap. d. Gegenw. 1912, Juniheft; Strauß, H., Therap. Monatshefte 1915, Juniheft; Curschmann, H., Therapeut. Monatshefte 1917, Aprilheft; Strauß, H., Therap. Monatshefte 1917, Augustheft; Luce, H., und J. Feigl, Therap. Monatshefte 1918, Juliheft.

[2]) Tiling, Erfahrungen mit dem neuen Schlafmittel „Nirvanol“. Therap. Monatsh. 32, November 1918.



stehung. Sie erinnerten an anaphylaktische Vorgänge, wie man sie bei der Serumkrankheit öfters zu sehen Gelegenheit hat. Die Exantheme, die nicht nur beim Menschen, sondern auch bei Kälbern und Pferden nach Seruminjektion auftreten, die sich rasch über den ganzen Körper ausbreiten und oft ausgesprochenen Juckreiz verursachen, tragen ja auch einen masern- und scharlachartigen Charakter. Auch dort steigt gleichzeitig die Temperatur auf 40° und darüber an, auch dort findet man auf der Höhe der Erkrankung Ödeme. Allerdings ist die Serumkrankheit gewöhnlich nach 2 bis 3 Tagen abgelaufen.

Derartige Erwägungen mögen wohl auch Strauß[1]) bei der Beurteilung der sicher mit den Nirvanolexanthemen sehr nahe verwandten Luminalexanthemen bewogen haben, für die Entstehung der Arzneiexantheme anaphylaktische Gesichtspunkte in den Kreis der Betrachtung zu ziehen.

Hiergegen machen Luce und Feigl[2]) energisch Front, die es für gewagt halten, „den anaphylaktischen Begriff zur Erklärung pharmakologischer klinischer Erscheinungen heranzuziehen, solange wenigstens nicht die in Frage kommenden Arzneimittelsubstanzen nach ihrem chemischen Charakter als zur Gruppe der Eiweißkörper gehörig einwandfrei anerkannt sind". Sie meinen, es würde damit sehr viel auf Kosten einer klaren klinischen Begriffsbildung gesündigt, denn es dürfe doch nicht vergessen werden, daß ursprünglich der Anaphylaxiebegriff an Beobachtungen gewonnen sei, die ausschließlich der experimentellen Tierpathologie angehörten, daß die Fähigkeit zu sensibilisieren an das Eiweißmolekül geknüpft sei und daß die Überempfindlichkeit gegen echte Toxine und Alkaloide nicht durch anaphylaktischen Shock, sondern durch die charakteristischen Symptome der betreffenden Toxinwirkung gekennzeichnet sei.

Das Luminalexanthem könnte durch die Einführung des Anaphylaxiebegriffs in die Erörterung über den Entstehungsvorgang der Arzneiexantheme dem Verständnis schon aus dem Grunde nicht näher gebracht werden, weil das Luminal stomachal einverleibt würde und chemisch in die Gruppe der Harnstoff-Hypnotica gehöre.

Der Schwerpunkt der vorliegenden Frage liegt, wie Strauß ganz richtig meint, also darin, ob der Begriff der Anaphylaxie auch auf solche Vorgänge angewandt werden darf, bei welchen weder eine Eiweißsubstanz zugeführt wird, noch die Zufuhr eine parenterale ist, liegt also in der Begriffsbestimmung der Anaphylaxie.

Da die Anaphylaxie bisher immer als eine Antieiweißreaktion *κατ' ἐξοχήν* aufgefaßt wurde, war es ja tatsächlich schwer, die Idiosyn-

[1]) l. c.
[2]) l. c.



krasie gegenüber gewissen Arzneimitteln mit der Anaphylaxie in Beziehung zu setzen.

Wolff-Eisner war der erste, der, anknüpfend an die Versuche von Obermeyer und Pick, wonach das Eiweiß durch Jodieren seine Artspezifität verliert und eine gewisse (Zustands-) Spezifität annimmt, zum erstenmal die Hypothese aufstellte, daß auch die Jodidiosynkrasie im weiteren Sinne eine Eiweißanaphylaxie sei, indem durch Jodzufuhr auf Jodeiweiß eingestellte Antikörper entstehen, die mit dem durch Einfuhr von Jod in den Organismus gebildeten Jodeiweiß reagieren.

Bruck[1]) erforschte dann auf Grund ähnlicher Vorstellungen wie Wolff-Eisner das Problem der Idiosynkrasie mit Hilfe anaphylaktischer Versuchsanordnung experimentell weiter. Und zwar spritzte er 5 ccm, des Serums eines schweren Jodoform-Idiosynkrasikers Meerschweinchen ein, und 24 Stunden später reinjizierte er 0,3 ccm Jodoform. Fünf Minuten nach der Injektion bekamen von den drei so behandelten Tieren zwei typische anaphylaktische Symptome, eins zeigte nur leichte Dyspnoe. Die Kontrollen boten keine Symptome und blieben gesund.

Bruck schloß aus seinen Versuchen, daß die Jodoformintoxikation beim Menschen nicht durch das Jodoform hervorgerufen, sondern daß bei der Resorption des Jodoforms Körpereiweiß jodiert würde, und daß das so entstandene, nicht mehr artspezifische Jodeiweiß als Antigen wirke und gegen Jodeiweiß gerichtete Antikörper erzeuge.

Würde dieser Antikörper auf ein gesundes Tier passiv übertragen und Jodoform reinjiziert, so entstände im Organismus wieder der Jodeiweißkörper und träte mit dem Antikörper in Reaktion. In diesem Sinne wäre dann die Idiosynkrasie gegen Jodoform als eine Eiweißanaphylaxie anzusprechen, und die Brücke zu den bisherigen Anschauungen wäre geschlagen.

Klausner[2]) bestätigte die Versuche von Bruck und schloß sich ihrer theoretischen Deutung an. Er erweiterte das Tatsachenmaterial noch durch Übertragung der Wolff-Eisner-Bruckschen Hypothese auf Fälle von Jodkali- und Antipyrinüberempfindlichkeit.

Manoiloff[3]) reihte die Brom- und Chininidiosynkrasie an und

[1]) Experimentelle Untersuchungen über das Wesen der Arzneiexantheme. Berl. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 12.

[2]) Arzneiexantheme als Ausdruck von Idiosynkrasie und Anaphylaxie. Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 27; Arzneiexantheme und Überempfindlichkeit. Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 38; Übertragung von Antipyrinüberempfindlichkeit auf Meerschweinchen. Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 3.

[3]) Experimenteller Beitrag zur Frage der Überempfindlichkeit gegen Brom- und Chininsalze als Überempfindlichkeit. Wien. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 43.



Moro und Stheemann[1]) und Stäubli[2]) berichteten über Überempfindlichkeit bei Arsenderivaten.

Schließlich teilte Bruck[3]) im Jahre 1910 einen Fall von Idiosynkrasie gegenüber Antipyrin mit. 16 Tage nach der letzten Antipyrinzufuhr injizierte er 5 ccm Patientenserum einem Meerschweinchen subcutan, das 24 Stunden später $^3/_4$ Stunden nach Injektion von 0,3 ccm, Antipyrin unruhig wurde und sich reibend gegen die Käfigwand drängte. Nach einer Stunde begannen tonisch-klonische Krämpfe und starke Dyspnoe. Es bildete sich eine Parese der hinteren Extremitäten aus. Das Tier lag unter starker Dyspnoe auf der Seite, zuweilen traten ruckweise Krämpfe auf. Nach 5 Minuten kam es zum Exitus. Die Kontrolltiere blieben völlig gesund.

Eine Arbeit aus dem pharmakologischen Institut der Universität Berlin von Friedberger und Ito endlich[4]), die Untersuchungen über den Einfluß des Jodes auf das Meerschweinchen bei wiederholter Zufuhr enthält, spricht für die Berechtigung der Wolff-Eisner-Bruckschen Hypothese. Durch Vorbehandlung mit Jodeiweiß, hergestellt durch Jodieren von Meerschweinschenserum, zeigten Meerschweinchen eine Überempfindlichkeit gegenüber der 14 Tage später erfolgenden Injektion von Jodnatrium und Jodeiweiß.

Bruck äußert einmal sehr richtig, daß nur durch eingehendes Studium jedes einzelnen Falles derartiger „Idiosynkrasien" und einer großen Anzahl von Einzelbeobachtungen sich allmählich Klarheit auf diesem schwierigen und für die Dermatologie so wichtigem Gebiet schaffen läßt. Hierbei mitzuhelfen ist allein der Sinn dieser Arbeit.

Wir sind uns vollkommen der Schwierigkeiten bewußt, die eine anaphylaktische Auffassung der Entstehung von Arzneiexanthemen in sich trägt. Versuchen wir aber die Entstehung der von uns beobachteten Nirvanolexanthemen zu den bisherig geschilderten Anschauungen über die Genese von Arzneiexanthemen in Beziehung zu setzen, so ließe sich schon ein Weg finden. Wir müßten analog zu den Erklärungen, die Wolff-Eisner für die Entstehung der Jod-Urticaria und besonders Bruck für die Jodoformidiosynkrasie gegeben hat, annehmen, daß durch irgendeine Kuppelung eines im Nirvanolmolekül vorhandenen Radikals — sei es nun die Phenyl- oder Imidogruppe — mit dem menschlichen

[1]) Moro und Stheemann, Klinische Überempfindlichkeit. II. Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 28.

[2]) Stäubli, Beobachtungen über die Arsenüberempfindlichkeit. Dtsche. med. Wochenschr. 1912, Nr. 52.

[3]) Weitere Untersuchungen über das Wesen der Arzneiexantheme. Berl. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 42.

[4]) Die Jodüberempfindlichkeit des Meerschweinchens von E. Friedberger und Tetsuta Ito. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap. 1. Tl. Originale. 12, Heft 3. 1912.



Eiweißmolekül körpereigenes in körperfremdes Eiweiß umgewandelt wird, und daß es durch Entstehung von „Reaktionskörpern" bei bestimmten Menschen bei abermaliger Aufnahme des Mittels zu Überempfindlichkeitserscheinungen gegen dieses kommt. Zur Klärung dieser Frage würde es sich empfehlen, Serum von Nirvanolexanthematikern in Analogie zu den Bruckschen Versuchen Meerschweinchen zu injizieren und den so vorbehandelten Tieren Nirvanol intramuskulär zu geben. Es wäre also festzustellen, ob es im Tierversuch gelingt, einen der passiven Anaphylaxie entsprechenden Zustand zu erzeugen.

Über einen Fall von Lepra mit Psychose (Lepra-Psychose?).

Von

A. Jakob und **F. Meggendorfer.**

(Aus der psychiatrischen Universitätsklinik und dem pathologisch-anatomischen Laboratorium Hamburg-Friedrichsberg.)

Mit 10 Textabbildungen.

Geistesstörungen bei Lepra sind bisher wiederholt beschrieben worden. Meist allerdings handelte es sich dabei um Feststellung einer gewissen psychopathischen Abweichung des seelischen Dauerzustandes, etwa wie Xavier de Maistre in seinem berühmten Buche „Der Aussätzige von Aosta" versuchte, die eigenartige psychische Einstellung der Leprakranken zu erfassen. Es soll sich dabei, namentlich bei europäischen Kranken, um ängstliche Verstimmungszustände bei traurigen, sich einsam und verlassen fühlenden Menschen handeln. Bei Orientalen dagegen soll eine heitere Stimmung vorherrschen. So weisen de Beurmann und Gougerot darauf hin, daß die von ihnen beobachteten leprösen Eingeborenen in Hinterindien und China einen durchaus euphorischen Eindruck machten. Auch die Leprösen der Insel Mollokai, auf der sie von der Hawaischen Regierung abgesondert wurden, habe Dom Jaime 1899 in glücklichem Zustande angetroffen: „Satisfait d'avoir le nécessaire, presque heureux de leur sort et ne songeant qu'à chanter et à s'amuser." Andrerseits wies Jeanselme 1904 auf die Apathie der Leprakranken hin, die teilnahmslos, ohne Freude und ohne Schrecken, der fortschreitenden Zerstörung ihres Körpers zusähen. Bodros fand bei abessinischen Leprakranken bei erhaltener Intelligenz gemütliche Abstumpfung und Steigerung des egoistischen Empfindens. Die Kranken seien vielfach bösartig und querulierend. Solari in Buenos Aires schrieb über die sittlichen Verirrungen der Leprakranken und kam zu dem Schlusse, die Leprösen hätten ganz allgemein geschlechtlich perverse Neigungen.

Während es sich hier, wie bereits erwähnt, mehr um psychopathische Dauerzustände handelt, die je nach Rasse, Erziehung und Lebensauffassung verschieden sein mögen, kann dabei von eigentlichen Geistesstörungen im engeren Sinne kaum die Rede sein. Wirkliche Leprapsychosen wurden bisher nur recht selten beschrieben. Die bedeutendsten Lepraforscher, u. a. Hansen, geben an, nie eine Leprapsychose gesehen zu haben, aus dem einfachen Grunde, weil



die Lepra das Gehirn nie angreife. A. Sand, Direktor des Leprakrankenhauses in Drontjem, beobachtete unter 798 Leprakranken 47 Geisteskranke; er fügte aber seinem Bericht hinzu, irgendeine bestimmte Form der Geisteskrankheit habe sich nicht bemerkbar gemacht. Diese und eine Reihe anderer Autoren zu dieser Frage erwähnt Moreira in seiner Abhandlung über Geistesstörung bei Leprakranken[1]), in der er auch 9 Fälle eigener Beobachtung bringt. Er berichtet, daß Franco da Rocha während seiner 12 jährigen Tätigkeit nur 3 Fälle von Geisteskrankheit bei Leprakranken beobachtet habe, obwohl fast alle Geisteskranken des Staates S. Paulo ihm unter die Augen kämen und S. Paulo einer der leprareichsten Staaten sei. Auch Moreira kommt zu dem Ergebnis, daß es keine bestimmte Form von Geisteskrankheit bei den Leprösen gäbe. Man habe bei Lepra fast alle Formen von Psychosen beobachtet; namentlich könnten auch die Komplikationen der Lepra das Erscheinen von Geisteskrankheit bei Leprösen verursachen. So könne die lepröse Polyneuritis von dem Korsakoffschen Syndrom begleitet sein, und schließlich könnten im Laufe der Kachexie Psychosen auftreten, die sich aber in nichts von den übrigen Kachexiedelirien unterschieden.

Zu der polyneuritischen Leprapsychose gehört wohl auch der von de Beurmann, Roubinowitch und Gougerot beobachtete Fall, der mit Merkfähigkeitsstörung, intellektueller Schwächung, deliriösen Erscheinungen und Verfolgungsideen einherging. Nach den Autoren unterscheidet sich die Leprapolyneuritis von allen anderen polyneuritischen Psychosen, abgesehen von psychologischen Eigentümlichkeiten durch den späten Ausbruch, mehrere Momente nach dem Einsetzen der Polyneuritis, sowie durch die schlechte Prognose, da das Auftreten der Psychose ein Zeichen des nahen Todes zu sein scheine.

Schließlich bleibt noch eine kleine Gruppe von wenigen Fällen, bei denen man tatsächlich im Zweifel sein kann, ob sie nicht doch spezifische Folgen des Lepraprozesses darstellen. So berichtet Meschede über einen Fall, bei dem sich eine ausgeprägte Lepra tuberosa mit lokalisierter Anästhesie der Beine entwickelt hatte. Während nun der Kranke seines leprösen Zustandes wegen in der medizinischen Klinik in Königsberg lag, verfiel er ohne äußere Ursache plötzlich in eine akute Geistesstörung, welche alle Symptome des akuten halluzinatorischen Wahnsinns darbot. Meschede hielt das auffällige Prädominieren der Halluzinationen im Gebiet der Haut und die während der Psychose anhaltende Turgeszenz der Haut für Zeichen einer direkten Einwirkung der Leprabazillen auf das Nervensystem. Später beobachtete Kure[2]) in Tokio bei einer 41 jährigen Frau mit Lepra tuberosa Ver-

[1]) Allg. Zeitschr. f. Psych. 67. 1910.
[2]) Ref. Jahresber. f. Neur. u. Psych. 10. 1906.



folgungswahnideen, massenhafte Halluzinationen und Erregungszustände. Die Obduktion zeigte ödematöse und verdickte Pia an der Hirnkonvexität und im Rückenmark. Mikroskopisch fanden sich in der Großhirnrinde deutliche Nervenzellveränderungen, im Rückenmark an Syringomyelie erinnernde Zerstörungen.

Bei der Seltenheit derartiger Beobachtungen und der Unklarheit der klinischen und anatomischen Verhältnisse dürfte die nachstehende Mitteilung eines Falles von Psychose bei einem Leprakranken mit anatomischem Befunde am Zentralnervensystem einem gewissen Interesse begegnen.

Der Kranke M. V. stammte aus Columbien. Herrn Prof. Dr. Unna verdanken wir folgende Vorgeschichte:

Von seinen Eltern kannte der Kranke nur die Stiefmutter, die an Lepra gelitten haben soll. Im Alter von 5 Jahren machte er angeblich Pocken durch. Als er 10 Jahre alt war, wurde in Columbien bei ihm die Diagnose „Lepra" gestellt; es sollen damals schon braune Stellen an den Vorderarmen und Unterschenkeln bestanden haben. Auch wurden schon Erscheinungen an der Nase beobachtet; der Kranke hatte häufig Nasenbluten und Beschwerden bei der Atmung. Im Jahre 1910, mit 16 Jahren, trat der Kranke in die Unnasche Klinik in Hamburg ein. Es bestanden damals an den Armen, am Rumpf und Rücken braune, leicht erhabene Stellen, deren mikroskopische Untersuchung Leprabacillen in großer Anzahl ergab. Ebenso fanden sich zahlreiche spezifische Stäbchen im Nasensekret sowie im excidierten Gewebe der Nase. An der Streckseite des rechten Ellbogens und an beiden Unterschenkeln vom Fußrücken aufwärts bis fast zur Mitte ließen sich Stellen nachweisen, die auf Nadelstiche unempfindlich waren. Nach etwa 2jährigem Aufenthalt in der Klinik, während welchem die Unnasche Leprakur angewandt wurde, konnte der Kranke wesentlich gebessert entlassen werden. Die äußere Haut war frei von makroskopisch nachweisbaren Knoten.

Nach abermals 2 Jahren, 1914, suchte V. wieder die Klinik auf. Er hatte sich zunächst etwa 4 Monate vollkommen gesund gefühlt; dann aber waren wieder Flecke im Gesicht aufgetreten, auch war eine alte Narbe am rechten Ellbogen wieder aufgebrochen. Nun traten auch Flecke an den Armen auf; nach und nach entstanden hier Knötchen und Knoten. Die Nase verschlechterte sich ebenfalls wieder. Bei der Wiederaufnahme in die Klinik erwies sich das Gesicht als am meisten befallen. Es war im ganzen stark gebräunt, man sah Knoten und Knötchen von Hirsekorn- bis Pfennigstückgröße, mit glatter, fast halbkugeliger Oberfläche. Die Nase war stark deformiert. Beide Ohren, besonders die Ohrläppchen, waren durch die Knoten aufgetrieben. Der Hals war frei von Knoten, wies aber mehrere dunkle rote Flecke auf. Außerdem waren auffallend stark mit knotigen Stellen befallen die Arme, besonders die Streckseiten der Oberarme, an den Handgelenken auch die Beugeseiten. Die Handrücken sowie die Finger zeigten zahlreiche kleine Knoten; nur die beiden letzten Finger waren fast ganz frei. Die Handfläche wies mehrere braune Stellen auf. Am Rumpf waren nur vereinzelte Flecke und Cutisleprome zu bemerken, besonders in der Schulterblattgegend. Auch die unteren Extremitäten waren nur wenig befallen. Anästhesie war nirgends nachweisbar; es bestand nur Hypästhesie an den am meisten befallenen Hautregionen. Muskelatrophie war nirgends vorhanden. Im Nasenschleim und in einem excidierten Knoten fanden sich sehr reichlich Leprabacillen. Die Wassermannreaktion war stark positiv.



Es wurde abermals eine Leprakur eingeleitet und die Behandlung während der nächsten 5 Jahre fortgesetzt. Der Kranke bot in dieser Zeit psychisch nichts Auffälliges. Er war ein intelligenter junger Mann, sprach mehrere Sprachen. Anfang März 1919 wurde dem Kranken mitgeteilt, daß er jetzt vielleicht in seine Heimat zurückkehren könne. Diese Nachricht soll ihn sehr aufgeregt haben, es entwickelte sich akut ein eigentümlicher Erregungszustand mit großer motorischer Unruhe, mit Rededrang und Nahrungsverweigerung. Der Kranke konnte deshalb in der Hautklinik nicht länger behandelt werden und mußte in die Anstalt Friedrichsberg verlegt werden.

Hier fielen körperlich zunächst nur die Erscheinungen der Lepra auf. Das Gesicht war fleckig, braunrot gefärbt. Im Bereiche der schwarzen Behaarung des Kopfes zeigte sich keine Veränderung. Die Stirnhaut war stellenweise mit Borken bedeckt. Die Augenbrauen und Lidhaare fehlten großenteils, an Stelle der Augenbrauen befand sich ein schuppender Belag. Die beiden Oberlider waren knotig verdickt, die Lidränder gerötet und etwas geschwollen. An beiden Hornhäuten war vom lateralen Rande her eine Trübung festzustellen. Die Pupillen waren rund, gleich weit und reagierten gut auf Licht. Die Nase war an der Nasenwurzel eingesunken. Ein beträchtlicher Teil des Nasenrückens und der untere Teil der Nase fehlten, so daß man von vorn auf die Nasenscheidewand sehen konnte. Der übriggebliebene Rest der Nase war an dem vorderen freien Rand stark verdickt und zum Teil geschwürig zerfallen. Im Nasenschleim fanden sich zahlreiche säurefeste Stäbchen. Vom Schnurr- und Kinnbart waren nur Spuren vorhanden. Die vorhandenen Barthaare waren schwarz. Fast der ganze untere Teil des Gesichts war narbig verändert; die Ober- und Unterlippe waren stark verdickt und zum Teil geschwürig zerfallen, mit Borken belegt. Die im übrigen gut erhaltenen Zähne waren mit einem dicken Belag bedeckt. Die Zunge war frei und nicht belegt. Beide Ohren waren auffallend groß, besonders waren die Ohrläppchen knollig verdickt. Die Lymphdrüsen am Halse und im Nacken waren stark geschwollen. An der linken Halsseite befand sich neben einer Borke eine kleine Fistel, aus der sich Eiter entleerte. An der Brust, besonders um die Mamillen, waren größere rundliche, unregelmäßig begrenzte, schmutzig braune Stellen, ebenso am Rückenbogen und über den Schulterblättern. Im übrigen war die Haut des Rückens und des Leibes großenteils frei. An den Genitalien waren Veränderungen nicht zu bemerken. Die Achsel- und Schamhaare waren schwach, in ihrem Bereich war die Haut nicht verändert. Beide Arme waren schmutzigbraun verfärbt, aber nicht gleichmäßig, sondern in unregelmäßigen Flecken. An beiden Ellbogen waren schuppige Auflagerungen. Die beiden Hände, besonders die Handrücken und die ulnaren Seiten, waren von Narben durchzogen und mit schuppigen Auflagerungen bedeckt; die Handflächen dagegen waren frei. Die Beine, besonders das untere Drittel der Unterschenkel, waren fleckig, schmutzigbraun verfärbt. Die Haut war hier gespannt, rissig und schuppig. An den inneren Organen, soweit sie bei der Unruhe des Kranken überhaupt zu untersuchen waren, ließ sich ein krankhafter Befund nicht nachweisen. Wie die bereits erwähnten Pupillenreflexe waren auch die übrigen Haut- und Sehnenreflexe vorhanden, von normaler Stärke und beiderseits gleich. Babinski und Oppenheim waren beiderseits negativ. Von seiten der Hirnnerven war kein krankhafter Befund zu erheben. Störungen der Motilität waren nicht nachzuweisen. Die Sensibilität war bei dem Zustande des Kranken zwar nicht genau zu prüfen, jedoch scheinen gröbere Störungen nicht vorgelegen zu haben. Bei Nadelstichen, auch im Bereich der Flecken und der übrigen Hautveränderungen äußerte der Kranke Schmerzen.

Der Kranke lag bei der Aufnahme ruhig im Bett, machte einen etwas somnolenten Eindruck, sprach mit rauher Stimme fortwährend vor sich hin. Ein Zu-



sammenhang seiner Äußerungen, vorwiegend ein Gemisch aus Englisch und Deutsch, war nicht zu erkennen: „Professor — ich auch — I am — am I — not right — o yes — than all right — o no — o no — was ich nicht soll — ich soll es nicht — I know of five? — sehr fein — nose — I know — o yes — and — cyklophone — five o yes — cyklophone — and it is allright — o yes I know usw. — — —."

Der Kranke brachte diese Äußerungen abgehackt, rhythmisch vor, machte dabei eigentümliche, entsprechend rhythmische Bewegungen mit den Händen, etwa als wollte er in die Luft schreiben. Dazwischen strich er mit beiden Händen über die Wangen, klatschte in die Hände, rieb sich die Hände, zog rhythmisch die Beine an und streckte sie aus, ballte die Hände zu Fäusten, dazwischen fuhr er häufig mit beiden ausgestreckten Zeigefingern über die Wangen, klatschte in die Hände, deutete bald auf sich selbst, bald auf den Arzt, zog rhythmisch die Stirne hoch, rieb dann wieder die Wangen, die Stirne, die Augen usw. Zwischen den oben angedeuteten Äußerungen summte er Bruchstücke einer Melodie, eines Liedes, wippte dazu im Bett und lachte. Er ging im allgeminen nicht auf die an ihn gerichteten Fragen ein, nur bei wiederholtem Befragen gab er zuweilen anscheinend richtige Antworten. Am ehesten ließen sich Antworten erzielen, wenn man Englisch mit ihm sprach, obwohl er nach Mitteilung von Herrn Prof. Unna ganz gut Deutsch verstand. Nach und nach gab er seine Personalien an, seinen Namen, sagte, er sei 24 Jahre alt, sei am 29. Dezember 1894 in Columbia, Südamerika, geboren, sei seit 1908 krank. Auf die Frage nach seinem Beruf sagte er wiederholt „Arzt". Auf die Gegenfrage, ob er Arzt sei, antwortete er: „Ich bin nie Arzt gewesen und nie Apotheker." — Wegen der anscheinend bestehenden Trübung des Bewußtseins entstand zunächst der Verdacht auf eine urämische Störung. Eine wiederholte Urin- und Blutuntersuchung ergab jedoch keinerlei Anhaltspunkte hierfür. Die Wa.R. war stark positiv, auch wurde Komplementschwund im Blute sofort und nach 24 Stunden festgestellt.

Spontane Nahrungsaufnahme war bei dem Pat. nicht zu erzielen, er erhielt deshalb in der Folge täglich ein Nährklysma. Da er einen recht eingetrockneten Eindruck machte, und auch die rauhe Stimme auf eine Wasserverarmung hinzuweisen schien, wurden dem Kranken mehrfach Infusionen von je 1 l physiologischer Kochsalzlösung verabreicht. Schon nach der ersten Injektion machte Pat. einen wesentlich freieren Eindruck. Während der nächsten Tage aß und trank er selbst und verlangte auch zuweilen zu trinken. Immerhin war er auf Befragen recht unzugänglich (s. Abb. 1).

Bald trat auch wieder eine größere Erregung auf. Der Kranke wies eines Morgens das Frühstück zurück, behauptete, es stinke im Zimmer, sprach vom Teufel, der hier gewesen sei. Nachts rückte er die Bettstelle in die Mitte des Zimmers, warf den Nachtstuhl um, wühlte die Decken und die Wäsche durcheinander, schmierte mit Kot. Dann stand er stundenlang aufrecht im Bett, fuchtelte mit den Armen in der Luft, sprach dauernd unverständlich vor sich hin. Dann wieder saß der Kranke unbeweglich im Bett, die Knie bis ans Kinn angezogen, die Arme über den Unterschenkeln verschränkt, die Decke bis über den Kopf gezogen, dabei dauernd vor sich hinmurmelnd. Überhaupt verbrachte der Kranke in der Folge die Zeit meist unter der Decke. Auf Befragen sprach er, ohne auf die Frage einzugehen, unzusammenhängend Deutsch und Spanisch vor sich hin, gestikulierte dabei eigentümlich, rollte die Augen, grimassierte. Einmal erzählte der Kranke morgens, nachts sei sein Vater dagewesen, er habe Spanisch sprechen hören. Häufig sprach er auch von Cyklophone und Cinéma, deutete gelegentlich in eine Ecke und sagte „Teufel". Eine zeitlang behielt er keine Wäsche am Leib oder im Bett, sondern stopfte alles in den Nachtstuhl; fast regelmäßig defäzierte er daneben auf den Boden. Urin ließ er meist unter sich, blieb trotzdem im Bett



liegen. Gegen die Behandlung der Lepra, die nach Angabe von Herrn Prof. Unna durchgeführt wurde, wehrte er sich. Einmal klagte er, er habe Hunger; als ihm aber dann Suppe gereicht wurde, goß er sie sofort unter das Bett. Den ihn besuchenden Prof. Unna erkannte der Kranke, der wieder unter der Decke lag, an der Stimme, nannte seinen Namen, war aber dann, obwohl es anfangs schien, als wäre er über den Besuch erfreut, gänzlich unzugänglich und teilnahmlos.

So hielt der Zustand ungefähr 2 Monate unverändert an. Die Ernährung und die Reinhaltung des abweisenden Kranken machten die größten Schwierigkeiten. Auch durch Kochsalzinfusionen, die anfangs immer etwas belebend auf den Kranken eingewirkt hatten, ließ sich keine Änderung mehr erzielen. Der Kranke wurde immer unzugänglicher, lag dauernd unter der Decke, antwortete überhaupt nicht mehr auf Anruf. Von Mitte Mai an bot der Kranke ein vollkommen verfallenes Aussehen; der Puls wurde trotz Campher und anderen An-



Abb. 1. Der Leprakranke in seiner Psychose.

regungsmitteln täglich schlechter, die eitrige Sekretion an beiden Augen wurde stärker, die Hornhauttrübung nahm zu.

Am 19. V. 1919 endlich trat der Tod ein.

Die Sektion, die 12 Stunden nach dem Tode vorgenommen wurde, ergab folgenden Befund: Die Beschreibung der äußeren Leiche erübrigt sich bei der ausführlichen Schilderung der in der Krankengeschichte wiedergegebenen Integumentveränderungen. Am Kreuzbein und an beiden Hüften befindet sich Decubitus. Das Schädeldach zeigt fliehende Stirn, ist sonst normal konfiguriert, ziemlich dick. Die Gefäßfurchen und Diploe sind deutlich. Die Dura ist nicht gespannt, auf der Innenfläche glatt und spiegelnd; bei ihrer Eröffnung entleert sich wenig klarer Liquor. In den duralen Sinus befindet sich viel flüssiges Blut. Die Pia ist über der ganzen Gehirnkonvexität leicht ödematös, nicht getrübt, nicht verdickt. Die Windungen sind bei normaler Anlage etwas geschrumpft. An der Basis des Gehirns (vgl. Textabb. 2) ist der rechte Schläfenpol und der hinterste Teil des basalen Stirnhirns rechts inniger mit der Dura verwachsen. An diesen Stellen bemerkt man eine gelbbraune Einsenkung der Gehirnpartien,

die anscheinend ziemlich tief in die Hirnsubstanz hineinragt. Die basalen Gefäße sind völlig zart. Das Gehirngewicht beträgt 1400 g (bei einem Schädelinhalt von 1620 ccm). Die Hypophyse ist makroskopisch o. B. (Gewicht 0,7 g, Maße 1,5 : 0,9 : 0,5 cm). — Die Gehirnsubstanz ist ziemlich weich, blaß und saftreich; die Rinde im allgemeinen nicht sicher verschmälert. Der schon bei der Herausnahme des Gehirns auffallende Erweichungsherd an der Basis des rechten Gehirns setzt sich tief in das Marklager des Frontal- und Schläfenhirns fort und hat auch noch Teile des Parietalhirns mit ergriffen. Die betreffenden Gebiete befinden sich in gelbbrauner Erweichung. Die Erweichungen gehen im Innern des Gehirns allmählich in das normale Gehirngewebe über. Die angrenzenden Teile des Corpus

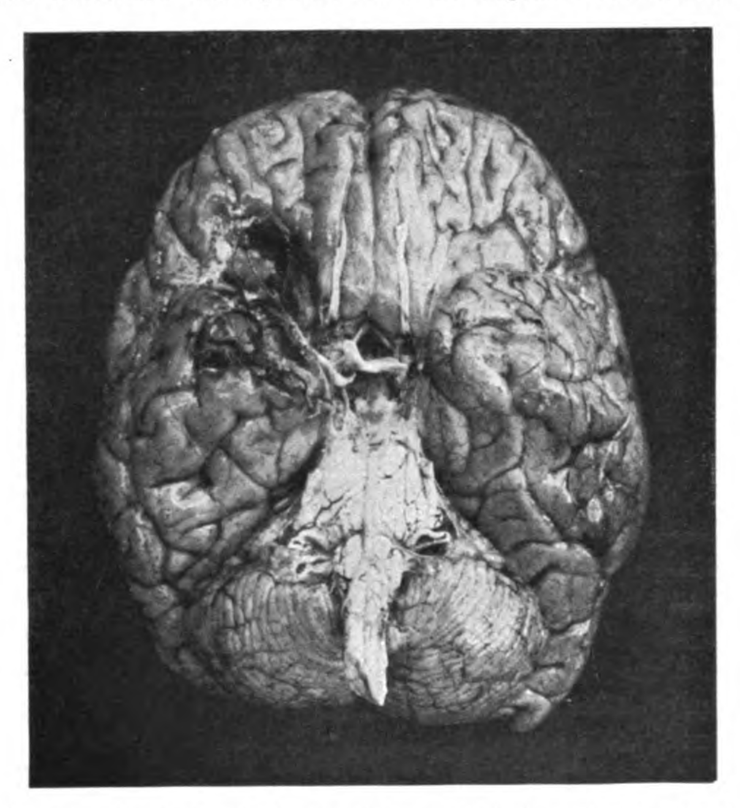


Abb. 2. Gehirn von der Basis mit dem Erweichungsherd in der rechten Großhirnhemisphäre.

striatum in den vordersten Ebenen sind leicht aufgelockert und ebenfalls gelbbräunlich verfärbt. Sonst sind die basalen Stammganglien makroskopisch normal. Die an den Erweichungsbezirk oberflächlich angrenzenden Windungsbezirke zeigen etwas verdickte und härter sich anfühlende Ränder und sind ebenfalls eigenartig bräunlich verfärbt. Die Grenzen des Herdes sind unregelmäßig, so daß man den Eindruck eines sich von außen hineinfressenden, kraterförmigen Prozesses gewinnt. Sonst sind nirgends herdförmige Störungen festzustellen. Die Seitenventrikel sind leicht erweitert, mit klarem Liquor gefüllt. Das Ependym aller Ventrikel ist zart. Der Pons, die Medulla oblongata und spinalis mit Spinalganglien, das Kleinhirn sind makroskopisch o. B. Die Epiphyse ist von gewöhnlicher Größe.

Bei Eröffnung des Brustkorbes sinken beide Lungen etwas zurück. Die Thymus enthält noch etwas Drüsengewebe, wiegt 5 g. Das Herz entspricht der

Leichenfaust, ist gut kontrahiert und in allen seinen Teilen normal (290 g). Beide Lungen sind nicht angewachsen, die Pleuren zart. Unter den Pleuren beiderseits sind kleine frische Blutaustritte festzustellen. Das Lungengewebe ist überall lufthaltig, ziemlich voluminös, sehr saftreich. Die Bronchialschleimhaut ist gerötet. Die Hilusdrüsen sind o. B. Im Abdomen findet sich keine freie Flüssigkeit. Die Darmserosa ist glatt und spiegelnd. Der Appendix ist frei. Die Mesenterialdrüsen sind geschwollen und auf dem Schnitt von gelber Zeichnung. Ebenso sind die Drüsen der Ellenbogen- und Leistenbeugen vergrößert und von eigenartig gelber Farbe. Die Milz ist ziemlich groß (190 g), ihre Kapsel nicht verdickt, das Parenchym fest, dunkel, mit deutlicher Zeichnung (Maße: 13,5 : 9,0 : 4,0 cm). Beide Nieren sind klein; die Kapsel ist leicht abziehbar, die Oberfläche glatt, das Parenchym blaß, die Rinde nicht besonders verschmälert, die Zeichnung im allgemeinen etwas getrübt. Die Zunge zeigt am hinteren Ende starke papillomatöse Wucherungen. Die Epiglottis ist an ihren freien Rändern höckerig, geschwürig zerfallen, ebenso der ganze Pharynxeingang bis zu den Stimmbändern. Die Trachea ist sonst o. B. Die Uvula ist ebenso verändert wie der Pharynxeingang, die Schilddrüse ist von gewöhnlicher Größe und normalem Parenchym. Der Oesophagus, die Magendarmschleimhaut ist makroskopisch o. B. Die Gallenblase ist mit viel dunkler Galle gefüllt. Die Leber ist von gewöhnlicher Größe (970 g), glatter Oberfläche, scharfem Rand und ohne Narben. Ihre Zeichnung ist völlig verwaschen, gelbbraun, etwas chagriniert. Beide Nebennieren sind von gewöhnlicher Größe (je 9 g), im Zentrum etwas erweicht. Das Pankreas ist o. B. (50 g). — Aorta (unter dem Bogen 4,4 cm Umfang) ist im ganzen Verlauf von völlig zarter Intima. Beide Hoden sind sehr klein, härter, mit undeutlicher atrophischer Parenchymzeichnung (je 9 g). Die Blase ist o. B. Die Prostata zeigt auf dem Schnitt, namentlich in ihrem rechten Teile, braungelbe Verfärbung. Die peripheren Nerven zeigen keine Verdickungen und makroskopisch keine Veränderungen.

Der pathologisch-anatomische Gesamtbefund ist demnach: Lepröse Hautveränderungen mit leprösen Geschwüren, vornehmlich im ganzen Gesicht, an den Augenlidern, den Lippen, dem Nasenknorpel, dem Ohrknorpel und dem Pharynx; Lungenemphysem mit subpleuralen Blutungen; Parenchymtrübung der inneren Organe, Parenchymdegeneration beider Hoden; leichte Atrophie des Gehirns mit älterem kraterförmigen Erweichungsherd an der Basis des rechten Großhirns.

Mikroskopisch findet sich, wenn wir zunächst von dem Befund am Nervensystem absehen, fast in allen peripheren Organen eine Überschwemmung des Gewebes mit Leprabacillen. Besonders reichlich sind sie in den untersuchten Hautstellen der makroskopisch veränderten Partien zu finden, ferner in der Nasenschleimhaut, in den geschwürig zerfallenen Ohrknorpeln, in den Pharynxteilen, in der Milz, den Nebennieren, Drüsen, Hoden und vereinzelt auch in den Nieren. Die in den peripheren Organen beobachteten histologischen Veränderungen decken sich in allem mit den eingehenden bereits vorliegenden Beschreibungen (Babes, Unna, Jadassohn usw.), so daß sich eine genauere Beschreibung an dieser Stelle erübrigt. Es sei uns nur gestattet, einige Punkte hier anzuführen: Der Entzündungscharakter ist fast in allen Organen ein diffus lymphocytärer bei Bildung von charakteristi-



schen Leprazellen. Tuberkuloide Strukturen finden sich in reichlicherer Menge nur in der Milz und in den Drüsen. Auch hier sind Leprabacillen in reicher Menge nachzuweisen, jedoch bei weitem nicht in der Unzahl wie z. B. in der Haut oder in der Nasenschleimhaut. Beide Hoden zeigen sehr schwere degenerativ-atrophische Strukturveränderungen mit lymphocytären Infiltrationserscheinungen. Der Prozeß hat zu einer weitgehenden Atrophie des Hodenparenchyms geführt, so daß, anatomisch betrachtet, kaum mehr funktionstüchtiges Hodengewebe vorhanden sein dürfte. In den Nieren und Nebennieren, wo ebenfalls, wie schon erwähnt, Bacillen nachzuweisen sind, finden sich lediglich degenerative Parenchymstörungen ohne Infiltrationen.

In den Nervensträngen des Sympathicus wie in seinen Ganglien konnten wir keine wesentlichen Veränderungen noch Bacillen feststellen, ebensowenig in den peripheren Nerven und den Spinalganglien.

Besonders eingehend wurde das Zentralnervensystem histologisch untersucht: Hierbei möchten wir die Veränderungen der erweichten Partien und ihrer Umgebung prinzipiell trennen von den Strukturstörungen der übrigen Teile. Um mit diesen zu beginnen, so zeigt sich die Pia überall zart, die Rindenarchitektonik des Großhirns nirgends gestört. Die Ganglienzellen sind jedoch durchweg im Zustande schwerer Entartung. Die Zelleiber (s. Abb. 3) sind gequollen, die Kerne geschwollen, im allgemeinen dunkler als normal gefärbt, mit größtenteils gut erhaltenen Kernkörperchen. Die Nisslschollen sind verschwunden, und statt ihrer ist das Protoplasma der Ganglienzellleiber ausgefüllt von staubförmiger basophiler Körnelung, welche alle Fortsätze, auch die Achsenzylinderfortsätze, im Toluidinblaubilde scharf hervortreten läßt. Dadurch, daß sich die basalen Zellteile viel intensiver färben, kommt jenes eigenartige Bild zustande, das die Abb. 3 mikrophotographisch zeigt. Auf Abb. 4a), b) sind die charakteristischen Bilder dieser Ganglienzellveränderung zeichnerisch wiedergegeben. Häufig kann man von diesen Ganglienzellveränderungen alle möglichen Übergänge bis zu völliger Auflösung und gänzlichem Schwund der Ganglienzellen beobachten: Zwischen Kern und Protoplasma der Ganglienzellen treten reticuläre Lücken auf, so daß der Ganglienzelleib wie zerrissen aussieht. Schließlich wird auch die Peripherie der Ganglienzellen unscharf, der Kern, zumeist ganz dunkel, kleiner, sehr chromatinreich, zeigt Maulbeerform, und die ganze Zelle erscheint nunmehr als ein fahler Zellschatten. Derartige Degenerationsformen, wie sie sehr häufig uns hier in allen Rindenschichten begegnen, sind auf Abb. 4c), d), e) zeichnerisch wiedergegeben. Besonders charakteristisch sind die begleitenden Gliaveränderungen (vgl. auch die Gliakerne (*gl*) in der Umgebung der Ganglienzellen auf Abb. 4). Die Gliakerne runden sich immer mehr ab, werden sehr chromatinreich, dunkel, verlieren ihre deutliche Zeichnung.

Schließlich treten ausgesprochene pyknotische Erscheinungen an ihnen auf, bis sie zu kleineren Kernkugeln zerfallen. Abb. 4d), e) zeigt solche Gliaformen in der Umgebung von schwer degenerierten Ganglienzellen (*ga*) in allen möglichen Stadien. Sehr häufig färbt sich in der Umgebung dieser Gliazellen ein diffuses Plasma, das zum Teil plump angeordnet erheblich an Ausdehnung gewinnt, vgl. Abb. 4d) *gl'*. Es besteht kein Zweifel, daß wir es hier mit der amöboiden Glia Alz-

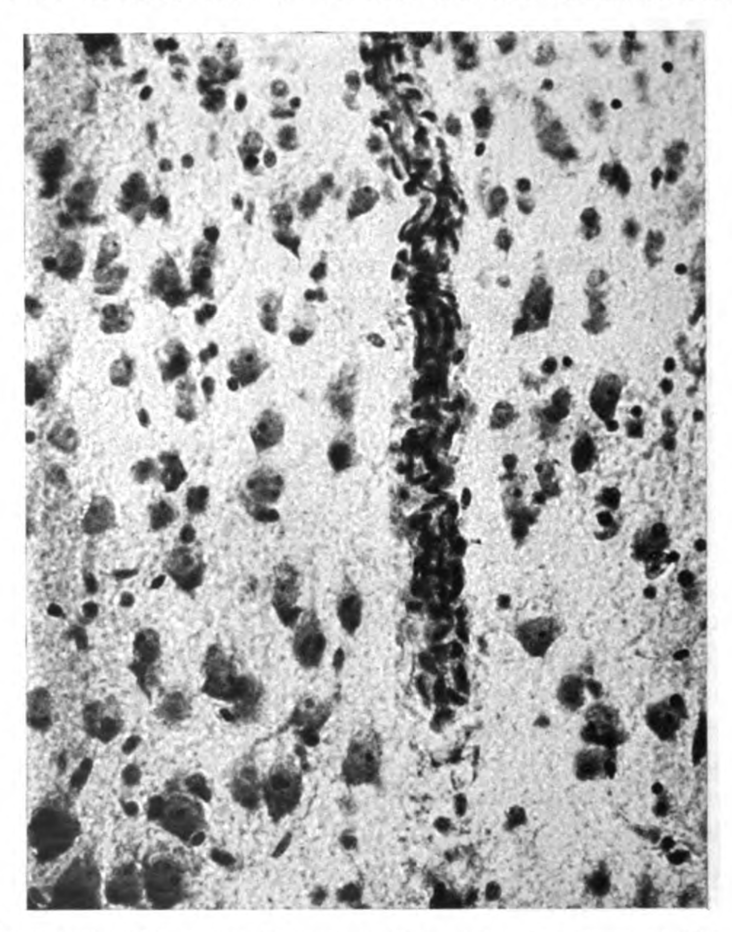


Abb. 3. Ganglienzell- und Gefäßveränderungen in der Großhirnrinde. Nissls Toluidinblaufärbung. Mikrophotographie.

heimers zu tun haben; denn auch bei der Anwendung saurer Farbstoffe treffen wir die charakteristischen Degenerationsformen der amöboiden Gliazellen, wie sie von Alzheimer eingehend beschrieben worden sind. Nicht selten kommen derartig degenerierte Gliazellen in den Ganglienzelleibern selbst zu liegen, so daß Erscheinungen auftreten, die an Neuronophagie erinnern [vgl. auch Abb. 4e)].

Während es sich bei diesen Veränderungen zweifellos um solche akuter Art handelt, welche der schweren Ganglienzellveränderung



Nissls nahe stehen, treffen wir zudem in der Großhirnrinde an den funktionstragenden Elementen noch Veränderungen von chronischem Aussehen. Die Ganglienzellen sind geschrumpft, Kern und Plasma dunkler gefärbt, und die Gliakerne ihrer Umgebung sind vergrößert mit deutlicher Chromatinzeichnung. Manchmal findet man auch um akut entartete Ganglienzellen Gliareaktionen, die mehr den Eindruck einer

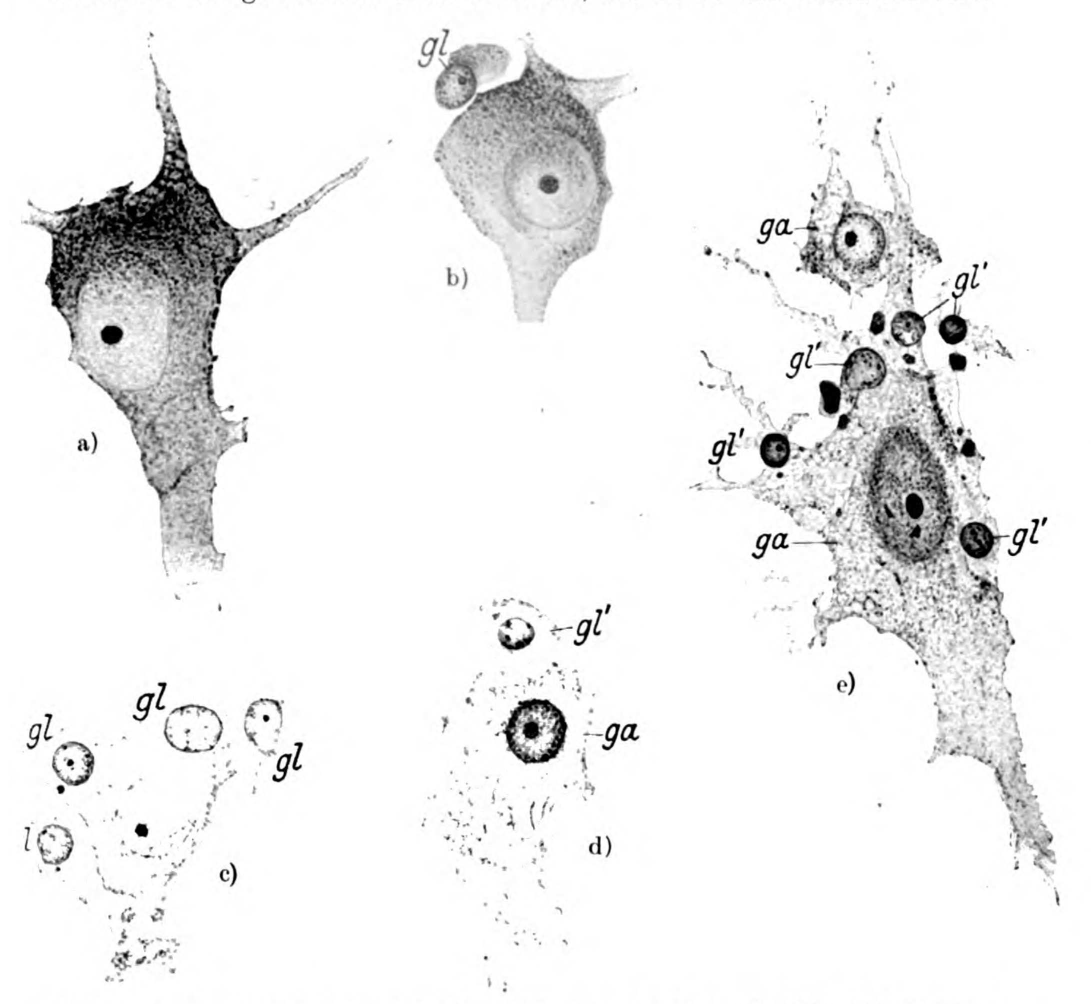


Abb. 4. Ganglienzellveränderungen im Nissl-Bild. a) und b) die gewöhnlichen Veränderungen aus der Großhirnrinde. c) Pyramidenzelle der Großhirnrinde, in Auflösung begriffen. *gl* = progressiv veränderte Gliazellen (Trabantzellen), z. T. der Peripherie des Ganglienzelleibes eingelagert. d) und e) schwere Ganglienzellentartungen mit amöboider Gliadegeneration (*gl'*). *ga* = Ganglienzelle. [Bildung basophiler Granula am Rande von e).] Zeichnung bei Leitz Öl. Immers. 1/12 a, Komp.-Ok. 6.

chronischen, progressiven Wucherung machen, wie z. B. Abb. 4c). Abbauprodukte in Form feiner lipoider Tröpfchen lassen sich in den Ganglienzellen häufig darstellen; größere Mengen finden sich in dem Plasma der Gliaformen.

Sämtliche Rindenschichten und alle Teile des Großhirns



sind in solcher Weise verändert. Dabei sind die schwersten degenerativen Veränderungen mehr herdförmig beschränkter angeordnet. Besonders deutlich sind die degenerativen Erscheinungen an den Beetzschen Pyramidenzellen der vorderen Zentralwindung ausgesprochen (Abb. 5), welche deutlichen staubförmigen Zerfall der Nisslschollen, Verwaschenheit der Zeichnung bei diffuser, nicht selten dunkler Färbung des ganzen Zelleibes erkennen lassen. Die Fibrillenfärbung ergibt keine charakteristischen Veränderungen.

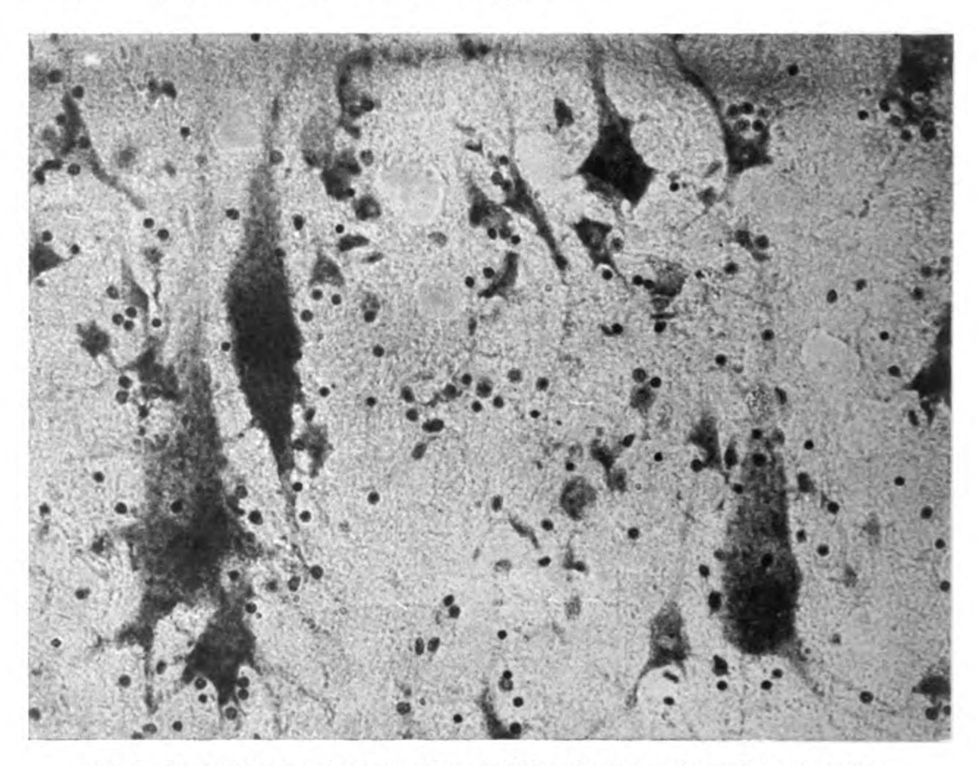


Abb. 5. Veränderungen der Beetzschen Py-Zellen in der vorderen Zentralwindung. Nissls Toluidinblaufärbung. Mikrophotographie.

Die Gefäße sind im allgemeinen zart, ohne Infiltrationen, nur fällt an manchen Gefäßen der Rinde auf, daß ihre Wandelemente sich dunkler als gewöhnlich färben, geschrumpft sind und zum Teil Vakuolen enthalten. Die elastischen Fasern verhalten sich normal. Lipoide Stoffe liegen in mäßiger Menge in den Gefäßscheiden.

Das Marklager erscheint im wesentlichen unverändert; nur ist überall eine mittelstarke Gliaproliferation unverkennbar, wie sie besonders schön mit der neuen Cajalschen Gliamethode zutage tritt (Abb. 6). Degenerationserscheinungen an der Glia treten im Marklager sehr stark zurück. Eine Klasmatodendrose fehlt. Eine besondere Gliafaservermehrung hat nirgends stattgefunden. Das Markscheidenbild ist ebenfalls normal.



In den makroskopisch erweichten Partien und ihrer nächsten Umgebung ist die Pia etwas verdickt und mit Lymphocyten leicht besetzt (vgl. auch Abb. 7). Die erweichten Partien zeigen größtenteils narbige Veränderungen mit mäßiger Glia- und starker Bindegewebsproliferation. Außerordentlich viel Blutpigment liegt in den Gefäßscheiden, wogegen Fettkörnchenzellen in größeren Mengen nirgends nachzuweisen sind. Infiltrate fehlen völlig. Dort, wo die Erweichungsherde in normaleres Gewebe übergehen, treffen wir Erscheinungen, die

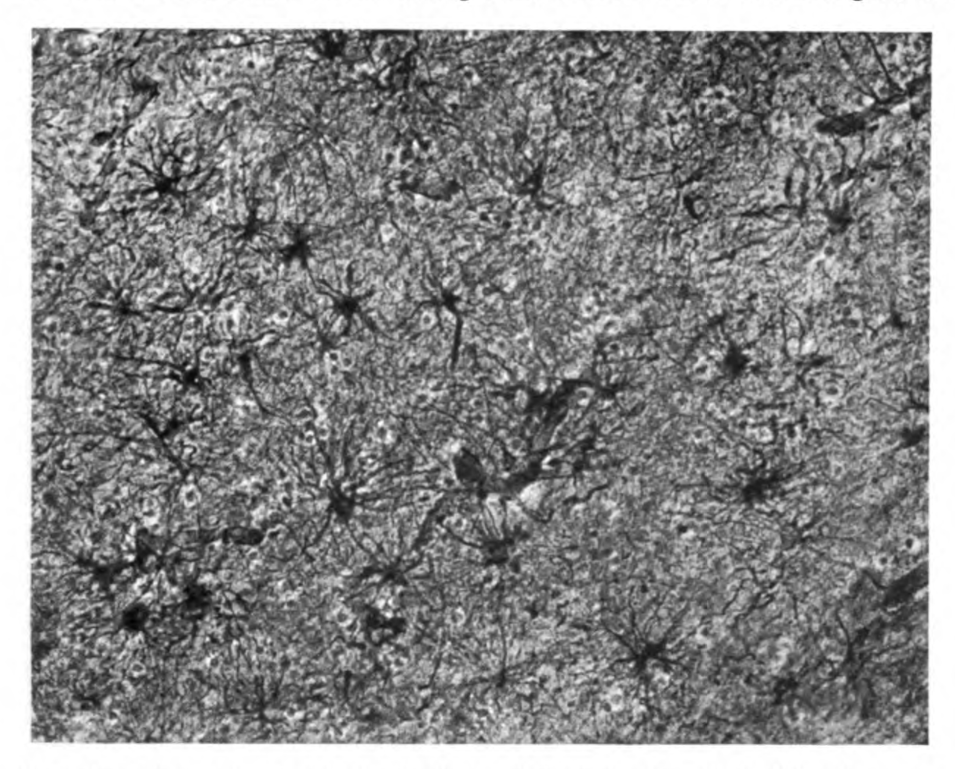


Abb. 6. Gliawucherung im subcorticalen Großhirnmark. Cajalsche Gliamethode. Mikrophotogramm.

auf ein akuteres Stadium des Prozesses schließen lassen. Einmal ist hier hervorzuheben, daß die erweichten Partien ganz allmählich in das normale Nervengewebe übergehen, wie dies auch auf Abb. 7 deutlich zu erkennen ist. Die Rindenzeichnung verliert allmählich ihre normale Ordnung; die Ganglienzellen zeigen die schwersten Entartungs- und Auflösungserscheinungen, und es tritt ein zellreiches Zwischengewebe auf, das vornehmlich aus wuchernden Gliaelementen besteht. Die Gefäße sind ebenfalls mäßig vermehrt. Ihre Wandelemente fallen durch dunklere Färbung auf. Infiltrationen fehlen auch hier völlig. Die Gliazellen enthalten sehr viel Blutpigment, während sich lipoide Stoffe nur in geringen Mengen nachweisen lassen. Zur Bildung ausgesprochener Fettkörnchenzellen ist es nirgends gekommen.

Auch an Stellen, an denen die stärkeren Gliareaktionen mit Faserproduktion auf ein längeres Bestehen der Veränderungen hinweisen, liegt noch außergewöhnlich viel Blutpigment im gliösen Protoplasma und in den Gefäßlymphscheiden. Auch hier sind keine größeren Mengen lipoider Stoffe festzustellen. Schwer veränderte Ganglienzellen, zumeist ganz blasse Gebilde, trifft man dort allenthalben an. An vereinzelten Stellen, mehr im Zentrum der erweichten Partien gelegen,

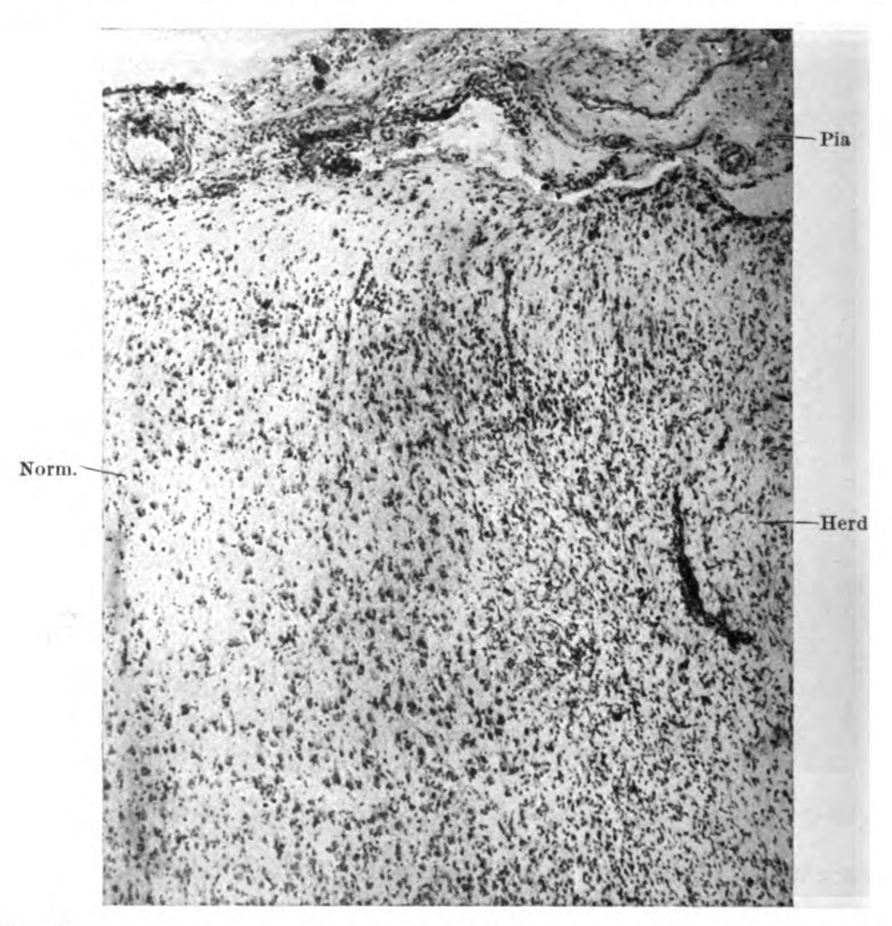


Abb. 7. Übergang des Herdes in die normale Rinde. Nissls Toluidinblaufärbung. Mikrophotogramm.

fallen Rundzellanhäufungen von lymphocytärem Typus im Gewebe auf. Eine deutliche Gliafaserproliferation hat nur an manchen Stellen gegen die Windungsoberfläche hin eingesetzt. Im Zentrum der Herde zeigt sich gewöhnlich eine starke Bindegewebsproliferation, die besonders schön in Achùcarroschen Tannin-Silberpräparaten zum Ausdruck kommt (Abb. 8). Abb. 9 gibt im Markscheidenpräparat einen Ausläufer der herdförmigen Störung wieder; man erkennt neben der Rindenzerstörung noch die unregelmäßige Weiterentwicklung des Herdes im Marklager.

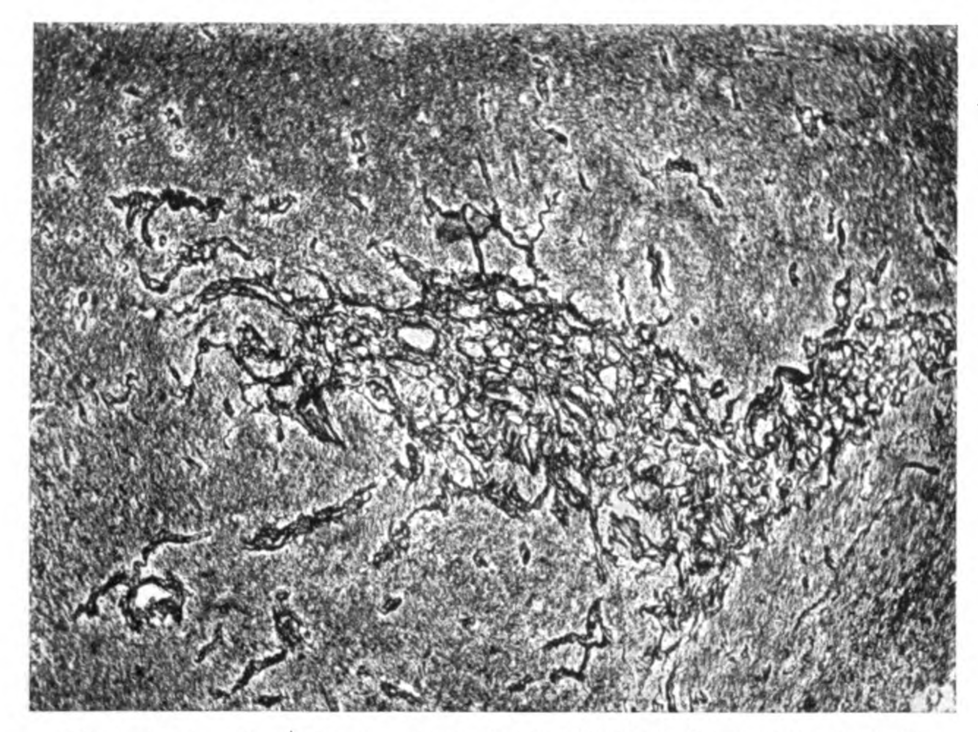


Abb. 8. Bindegewebswucherung im Herd. Tannin-Silber-Methode von Achùcarro-Ranke. Mikrophotogramm.



Abb. 9. Weigertsches Markscheidenbild aus einem Teile des Entwicklungsherdes. *W* = Windungsoberfläche mit Pia. Mikrophotogramm.

In der Nachbarschaft dieser herdförmigen Störungen finden sich noch Erscheinungen ausgeprägt, die unseres Erachtens besonders erwähnenswert sind. Während dort die Rinde im allgemeinen Veränderungen zeigt, wie wir sie oben ausführlicher beschrieben haben, fallen die Gefäße (Abb. 3) durch Vermehrung und Dunklerfärbung ihrer fixen Wandelemente auf. Der augenscheinliche Zellreichtum solcher Gefäße wird noch erhöht durch vereinzelte freie zellige Elemente von zum Teil lymphocytärem, zum Teil ovalgestrecktem Typus, welche den Adventitialscheiden außen anliegen. Obwohl es sich bei letzteren sicher um freie Gewebselemente handelt, hat man bei dieser Erscheinung doch nicht den Eindruck einer gewöhnlichen Infiltration, sondern mehr den der Loslösung von Zellformen aus dem Adventitialverband. Plasmazellen sind nirgends anzutreffen. Manche der Gefäßwandelemente zeigen Quellungserscheinungen und Vakuolenbildung.

Wie schon oben erwähnt, ist auch das rechte Corpus striatum an seiner vorderen Peripherie stellenweise in die Erweichung einbezogen, wobei die gleichen histologischen Veränderungen zutage treten, wie in der Großhirnrinde solcher Stellen. Daneben finden sich aber im rechten Corpus striatum (Caudatum und Putamen), wie auch im linken an Stellen, die räumlich nichts mehr mit den Erweichungsbezirken zu tun haben, besonders schwere Veränderungen ausgeprägt. Einmal ist hier die zellige Glia ganz im allgemeinen gewuchert, die Zellkerne sind vergrößert und zum Teil mit deutlich gefärbtem, strahligem Plasma versehen. Das Cajalbild der Glia dieser Gegenden entspricht den Verhältnissen, wie sie Abb. 5 vom Großhirnmark schildert. Nicht selten trifft man hier chronisch degenerierte Ganglienzellformen (Abb. 10 *ga*), in deren Umgebung deutlich gewucherte Gliaelemente gelagert sind (*gl*). Viel augenfälliger aber sind hier Veränderungen, die zweifellos als akuter Art aufgefaßt werden müssen. Die Ganglienzellen sind im Zustande schwerster akuter Entartung; die Gliazellen sind größtenteils in amöboider Degeneration begriffen, wobei die bekannten Erscheinungen von Neuronophagie häufig zutage treten. Die Gefäße selbst zeigen auch hier keine Infiltrationen, jedoch sind die Gefäßwandelemente auffallend dunkel gefärbt, und manche von ihnen scheinen sich aus dem Verbande loszulösen. An einzelnen Stellen gewinnt man durch besondere Betonung solcher Veränderungen den Eindruck eines herdförmig akzentuierten Prozesses. Abbaustoffe in größeren Mengen zeigen sich hier nicht.

Die übrigen Teile des Zentralnervensystems fallen durch leicht ausgesprochene akute Degenerationserscheinungen des Nervengewebes auf, ohne erheblichere Strukturveränderungen zu zeigen. Dieses gilt namentlich für das Kleinhirn und für das Rückenmark und die Spinalganglien. Desgleichen sind im Rückenmark keine Faserausfälle fest-



zustellen. Auch in den peripheren Nerven finden sich keine wesentlichen Veränderungen.

Sowohl im peripheren wie im Zentralnervensystem ist es wiederholten sorgfältigen Untersuchungen nicht gelungen, Leprabacillen nachzuweisen, auch nicht in den herdförmig affizierten Partien. Es sei noch besonders erwähnt, daß ein gleiches negatives Resultat die Anwendung der Unnaschen und Muchschen Methoden ergab.

Zusammenfassend ist folgendes festzustellen: Bei einem Kranken, der seit seinem 10. Lebensjahre an Lepra tuberosa leidet, die allmählich trotz energischer Behandlung außerordentlich an Umfang gewinnt, stellen sich mit 25 Jahren ganz akut deutliche psychische Störungen ein. Diese bestehen vornehmlich in schweren psychomotorischen Erregungen mit Rededrang, negativistischer Nahrungsverweigerung, auffallend rhythmischen motorischen Ausdrucksbewegungen, mangelhafter Orientierung, leichter Bewußtseinstrübung. Daneben deuten verschiedene Äußerungen des Kranken auf Halluzinationen optischer und akustischer Art. Gelegentlich ist Grimassieren zu bemerken. Der Kranke wird immer unreiner, ablehnender, verfällt mehr und mehr in einen teilnahmlosen Stupor, in dem schließlich 3 Monate nach Ausbruch der Psychose der Tod an allgemeinem Marasmus eintritt.

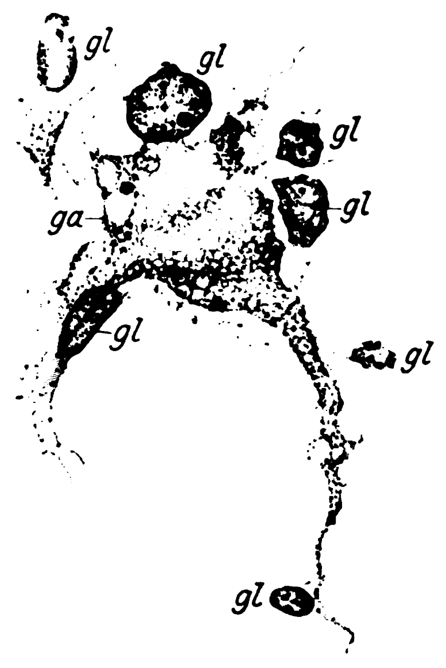


Abb. 10. Chronische degenerierte Ganglienzelle (*ga*) des Corpus striatum mit progressiv veränderten Gliazellen (*gl*) der Umgebung. Nissl-Bild. Zeichnung bei Leitz, Öl.-Immers. 1/12 a, Komp.-Ok. 6.

Die Sektion und mikroskopische Untersuchung ergibt ausgedehnte lepröse Zerstörungen an der Haut und in fast allen inneren Organen, namentlich besonders schwere Parenchymdegeneration beider Hoden, bei massenhaftem Leprabacillenbefund in diesen Organen. Im Gehirn und Rückenmark können keine Bacillen nachgewiesen werden. Dagegen ist im Gehirn ganz allgemein ein chronisch degenerativer Parenchymprozeß deutlich, der allenthalben verdeckt ist durch im Vordergrund stehende schwere akute Veränderungen des Nervengewebes. Für jene sind charakteristisch hin und wieder nachweisbare chronische Ganglienzelldegenerationen, eine vornehmlich im Hirnmark ausgeprägte Wucherung der protoplasmatischen Glia und ziemlich reichliche Abbauprodukte in den Gefäß-

scheiden, für diese die überall auffallende schwere akute Ganglienzellveränderung mit amöboider Gliaentartung. Besonders schwer ist das Corpus striatum beiderseits in akutem und chronischem Sinne verändert. Ein ausgedehnter Erweichungsherd hat große Teile der rechten Großhirnhemisphäre (hinterstes Frontalhirn, Teile des Temporal- und Parietalhirns) ergriffen.

Wie ist nun das psychische Krankheitsbild aufzufassen? Rein klinisch haben wir es hier mit einem katatonischen Zustandsbild zu tun, das, wie die psychiatrische Erfahrung lehrt, nicht nur bei der großen Gruppe der Dementia praecox oder Schizophrenie zu beobachten ist, sondern auch eine psychische Reaktionsweise bei verschiedenen exogenen Schädigungen des Gehirns darstellt. Gerade bei den symptomatischen Psychosen Bonhoeffers auf dem Boden von Infektionen und Intoxikationen wird der exogene Reaktionstypus (Bonhoeffer) des Gehirns in Form katatoner Symptome außerordentlich häufig beobachtet. Rein klinisch fehlen uns auch heute noch, von einigen wichtigen körperlichen Begleiterscheinungen (Bumke, J. H. Schultz u. a.) abgesehen, sichere differentialdiagnostische Merkmale im Zustandsbilde solcher ätiologisch verschiedener und symptomatologisch gleichartiger Krankheitsfälle. Nach der Ansicht Bleulers besteht ja jetzt noch nicht einmal eine diagnostisch brauchbare Beschreibung der schizophrenen Psychosen.

So muß auch in unserem Falle vom klinischen Standpunkte aus zunächst die Frage offen bleiben, ob wir es hier mit einem zufälligen Auftreten einer Dementia-praecox-Erkrankung bei einer schweren Lepra zu tun haben oder mit einer symptomatischen Psychose, wobei die Lepra selbst und ihre Gifte oder toxische Schädigungen infolge der eingreifenden Behandlung pathogenetisch anzuschuldigen wären.

Um so bedeutungsvoller ist für alle solche klinisch unklar liegenden Fälle die histologische Untersuchung. In diesem Zusammenhang ist zunächst zu betonen, daß es sich bei unserem Kranken um eine außerordentlich weit verbreitete allgemeine lepröse Infektion handelt, welche die Haut und fast sämtliche inneren Organe verseucht hat. Im Zentralnervensystem selbst, das uns hier am meisten interessiert, finden sich unverkennbar ausgesprochen degenerative Parenchymstörungen chronischer und akuter Art, verbunden mit einem ausgedehnten Destruktionsprozeß, der in Form eines kraterförmig von der basalen Oberfläche des Gehirns sich nach innen hineinfressenden Erweichungsherdes in der rechten Großhirnhemisphäre auffällt. Bei dem negativen Leprabacillenbefund im zentralen Nervengewebe ist es nicht möglich, die spezifische Natur der hier gefundenen Veränderungen mit Sicherheit festzustellen. Immerhin charakterisiert sich der erhobene Befund als ein durchaus eigenartiger.



Wenn wir zunächst die Genese des Erweichungsherdes ins Auge fassen, so ist zu betonen, daß sich für eine traumatische Entstehung keinerlei Anhaltspunkte gewinnen lassen. Die Schädelbasis ist intakt und die eigenartige kraterförmige Gestaltung des Herdes und seine histologische Reaktionsweise (das Fehlen von reichlicheren Körnchenzellbildungen) spricht gegen diese Ätiologie. Auch ist hier der Befund zu betonen, wonach sich in der Peripherie des Herdes Erscheinungen kundtun, welche auf ein weiteres langsames Fortentwickeln des Prozesses hindeuten. Man gewinnt bei der Bewertung aller histologischen Reaktionserscheinungen des herdförmig affizierten Gebietes ganz den Eindruck eines noch in Entwicklung begriffenen, langsam fortschreitenden Prozesses. Eine schwerere Gefäßerkrankung sklerotischer Natur schließt sich nach dem Alter des Patienten und den histologisch gegebenen Verhältnissen von selbst aus. Die leichten infiltrativen Erscheinungen von der Pia, im Herde und seiner Umgebung selbst könnten vielleicht im Sinne einer infektiösen Noxe gedeutet werden. Doch sind sie derartig geringgradig ausgesprochen, daß sie auch noch als gewebliche Reaktionen auf die Erweichung selbst aufgefaßt werden können. Das überall im Herde zu findende Blutpigment spricht bei dem Fehlen großer Blutungen für ein langsames Durchsickern des Blutes durch die geschädigten Gefäßwände. Die Schädigung der Gefäßwände zeigt sich ja auch histologisch in einem auffallenden Kernreichtum derselben bei degenerativen Erscheinungen an ihren einzelnen Elementen.

So weist das histologische Bild des Erweichungsherdes einen eigenartigen Charakter auf, der bei den gewöhnlichen Erweichungsprozessen des Gehirns in solcher Form nicht zutage tritt.

Die im übrigen Gehirn gefundenen chronischen und akuten Gewebsveränderungen sind recht unspezifischer Art. Man trifft dergleichen Erscheinungen nicht selten bei Kranken der Dementia-praecox-Gruppe Kraepelins oder auch bei schweren Infektions- oder Intoxikationspsychosen. Es ist trotz einiger wertvoller Hinweise Siolis und Alzheimers heute noch kaum möglich vom Mikroskop aus, eine sichere histologische Differentialdiagnose zwischen diesen Formen geistiger Erkrankung zu stellen. Wenigstens mahnen unsere eigenen Erfahrungen auf diesem Gebiete zu großer Vorsicht.

Was uns im vorliegenden Falle besonders bemerkenswert erscheint, ist die Diffusität der Parenchymerkrankung im Großhirn ohne jegliche Schichtenbevorzugung und die starke Affektion der vorderen Teile des Corpus striatum.

Jedenfalls möchten wir vom histologischen Standpunkte aus einen Zusammenhang der im Gehirn gefundenen Veränderungen und der Psychose bejahen, wobei auch die Corpus striatum-



Erkrankung und der immerhin bedeutende, in der rechten Großhirnhemisphäre gelegene Erweichungsherd bei der Färbung des psychisch-nervösen Bildes eine nicht zu unterschätzende Rolle im Sinne von Kleist gespielt haben wird.

Das histologische Gesamtbild spricht also — soweit wir heute urteilen können — in unserem Falle gegen die Annahme einer Dementia-praecox-Psychose, was um so bemerkenswerter ist, als die schwere doppelseitige Hodenparenchymerkrankung einer solchen Auffassung eine interessante Stütze gegeben hätte. Vielmehr müssen wir hier direktere Beziehungen zwischen psychischer und körperlicher Erkrankung annehmen. Die weitere Frage freilich, wie sich dieses Verhältnis gestaltet, kann vom Mikroskop aus bei dem negativen Bacillenbefund im Zentralnervengewebe nicht in eindeutiger Weise beantwortet werden.

Die bisherigen histologischen Feststellungen über die Veränderungen des Zentralnervensystems bei Leprakranken (Chasiotis, Looft, Babes[1]), Moreira[2]), Nonne, Arning, Jeanselme, Tschiriew, Kure, Stahlberg[3]), Uhlenhuth und Westphal[4]) u. a. haben nur in seltenen Fällen einen positiven Bacillenbefund bei wenig charakteristischen Strukturstörungen des Zentralnervensystems ergeben; wo solche vornehmlich im Rückenmark in Entartung der hinteren Wurzeln und aufsteigenden Strangdegenerationen deutlicher in Erscheinung treten, tragen die Veränderungen mehr sekundären Charakter. In anderen Fällen, wo sich Höhlenbildungen im Rückenmark im Sinne der Syringomyelie bei Leprösen fanden (Zambaco Pascha, Pestana), lassen sich keine sicheren Beweise für die lepröse Genese solcher Prozesse erbringen. Auch die von Kure uns leider nur im Referat[5]) zugängliche histologische Beschreibung der Rückenmarksveränderungen bei einer Leprapsychose (Verfolgungsideen, Halluzinationen mit Erregungszuständen), die in manchen Punkten an unseren Fall erinnert, bringt uns bei dem negativen Bacillenbefund und der Unspezifizität der Veränderungen nicht weiter.

Aus all den bisher vorliegenden anatomischen Untersuchungen ergibt sich, daß sich bei positivem Leprabacillenbefund im Zentralnervensystem häufig relativ geringgradige histologische Veränderungen finden und daß sich andererseits bei schweren histologischen Strukturstörungen keine Bacillen nachweisen lassen. Berücksichtigen

[1]) „Die Lepra". Alfred Hölder. Wien 1901. Hier auch die ältere Literatur.

[2]) „Geistesstörungen bei Leprakranken." Allg. Zeitschr. f. Psych. **67**. 1910. Hier weitere Literaturangaben.

[3]) Arch. f. Psych. **41**. 1906.

[4]) Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. **29**. 1901.

[5]) Jahresber. über die Leistungen und Fortschritte d. Neurologie und Psychiatrie **10**, 285. 1906.



wir in unserem Falle die außerordentlich ausgedehnte Entwicklung der Leprainfektion und die Lepradurchseuchung seines ganzes Körpers und bewerten wir die Feststellung, daß die gefundenen Gehirnveränderungen für keine der genauer umschriebenen psychiatrischen Krankheitsgruppen als charakteristisch gelten können, so dürfte doch der Schluß berechtigt sein, daß wir es bei dem psychischen und körperlichen Leiden unseres Kranken mit ätiologischen Zusammenhängen zu tun haben; denn auch für die Annahme einer toxischen, durch die Behandlung ausgelösten Schädigung fehlen alle weiteren Anhaltspunkte und Erfahrungstatsachen. Ob wir es bei derartigen cerebralen Komplikationen mit toxischen, durch den Lepraprozeß ausgelösten Fernwirkungen auf das Zentralnervensystem zu tun haben, und inwieweit eine direkte Beeinflussung durch die Leprabacillen selbst gegeben ist, bleibt eine offene Frage. Denn auch die Entstehung des herdförmigen Prozesses kann vom Mikroskop aus nicht eindeutig geklärt werden. Schwere Gefäßveränderungen, wie Thrombosierungen und dgl., sind nirgends nachzuweisen. Die eigenartige Lage des Herdes an der vorderen Basis des Gehirns könnte vielleicht auf eine aufsteigende Infektion von der Nase her hinweisen, wo der lepröse Prozeß eine besonders hochgradige Entwicklung erfahren hat. Doch dürfte gegen eine solche Auffassung das Fehlen von Knochenveränderungen an der Basis des Gehirns und das Freibleiben des vordersten basalen Gehirnteils sprechen.

Gerade die Kompliziertheit der Verhältnisse bedingte bei der Seltenheit von Leprapsychosen eine bei aller Kürze doch eingehendere Darstellung der gefundenen histologischen Veränderungen im Zentralnervensystem, welche zugleich späteren einschlägigen Untersuchungen eine entsprechende Vergleichsmöglichkeit schaffen soll.



Drei Fälle familiärer Hautatrophie (Poikilodermia atrophicans).

Von

Prof. Dr. **Victor Janovský.**

(Aus dem Ambulatorium des böhmischen Kinderspitals in Prag.)

Im Jahre 1908 beschrieb Jacobi[1]) im 3. Heft der Iconographia dermatologica eine neue Hauterkrankung, welcher er den Namen Poikilodermia atrophicans vascularis beilegte.

In dem auf 2 Tafeln abgebildeten Falle handelte es sich um einen 30jährigen, aus gesunder Familie stammenden Landwirt, welcher ohne je ernstlich erkrankt gewesen zu sein, im Jahre 1902 an Gelenkschmerzen und einer allgemeinen Müdigkeit erkrankte und bei welchem an der internen Klinik in Freiburg auf Grundlage einer ödematösen Schwellung und blaurötlichen Verfärbung der Haut im Gesicht, am behaarten Kopfe, stellenweise auch am Rumpfe und den Extremitäten die Diagnose „Sklerodermie" gestellt wurde. An der Haut waren vereinzelte narbenartige Veränderungen der Haut, Kratzeffekte durch sehr intensives Jucken verursacht und, an den Beinen flächenhafte, frischere Rötung zu sehen. Hierzu gesellte sich später noch eine ausgedehnte Eruption mit Borken besetzter Knötchen (Furunkel). Abgesehen von einer gewissen Mattigkeit fühlte sich Pat. verhältnismäßig wohl. Pat. trat dann in Behandlung der Klinik Jacobis ein. Auf die ausführliche Beschreibung Jacobis an angegebener Stelle hinweisend, heben wir aus dem Status praesens kurz folgendes hervor: Auf der Kopfhaut besonders des Hinterkopfes bei dünnerem Haarwuchs etwa linsengroße atrophische Stellen, umsäumt von einem hyperämischen, teilweise bräunlich pigmentiertem Netz. Atrophie der Haut an den Ohrmuscheln. Die Gesichtshaut matt bläulichrot bis bronzegefärbt, gedunsen und ödematös, die Nasolabialfalten etwas verstrichen. Die Haut am Halse diffus gerötet mit Teleangieektasien durchsetzt stellenweise Schuppen. Die Rumpfhaut ist am auffallendsten verändert. Sie zeigt über dem Rücken in höherem Grade an der Brust in großer Ausdehnung atrophische Veränderungen eingerahmt von teils dunkler Pigmentierung, zahlreichen Teleangieektasien und capilläre Blutungen mit starkem Hervortreten der stecknadelkopfgroßen rotbraunen den Follikeln entsprechenden Stellen im Innern der atrophischen Stellen. Nach Jacobi ähnelt die Affektion am meisten dem Bilde von Röntgenverbrennungen. An allen Stellen, besonders am Rumpfe, ist die Haut gespannt atrophisch, stellenweise dem Knochen anliegend. Die Schleimhaut beider Wangen zeigt ein weißliches Gitterwerk in der Ausdehnung eines Dreimarkstückes; ähnliche Veränderungen an der den Zahnreihen anliegenden Lippenschleimhaut. Nach Jacobi entwickeln sich die atrophischen Stellen aus einem weitmaschigen, hellrot gefärbten Netzwerke, das aus Teleangieektasien und capillären Hautblutungen zusammengesetzt ist. Die Innenorgane vollkommen gesund. Die histologische Untersuchung zeigte an den frisch erkrankten Stellen hauptsächlich eine kleinzellige Infiltration (über deren Zusammensetzung sich Jacobi nicht näher äußert) um die ektatischen Hautgefäße und um die Drüsen herum, während an den älteren Partien eine beträchtliche Atrophie aller Hautschichten, Rarefizierung des Fettgewebes, Atrophie und Zerfall der elastischen Fasern, abwechselnd Fehlen und fleckenweise Anhäufung des Pigmentes sich vorfindet.



Jacobi differenziert hierauf die beschriebene Erkrankung von Sklerodermie, Lupus erythematosus und Erythema perstans Kaposi und spricht sich für die Eigenart seines Falles aus, indem es sich um keinen der bisher anerkannten Typen der Hautatrophie handelt. Jacobi erwähnt noch einen von Petges und Cléjat[2]) aus der Klinik von Dubreuilh publizierten Fall, welcher am Gesicht und Rumpf ähnliche Bilder aufweist, wo jedoch die Veränderungen an den Händen und Armen viel hochgradiger sind und wo nebstdem sich eine Myositis und Tuberkulose nachweisen ließ. Auch das histologische Bild, welches Dariers hyalin degenerierte Plasmazellen aufweist, war ein ganz anderes.

Ich teile nun im folgendem in Kürze drei Fälle einer eigentümlichen Form von Hautatrophie mit, welche zwar manche ähnliche Züge mit der von Jacobi beschriebenen Form aufweist, wobei sich jedoch die Entwicklung der atrophischen Veränderungen bloß im Gesichte lokalisiert. Die Fälle sind auch insofern interessant, als die Erkrankung familiär bei 3 Kindern einer Familie auftrat.

Die Kinder, und zwar Mädchen K. M., 12 Jahre, K. A., 10 Jahre und K. K., 8 Jahre alt, stammen aus gesunder Familie und waren mit Ausnahme von Masern, an denen sie vor längerer Zeit gelitten hatten, stets gesund. Im Herbste des Jahres 1919 erkrankten alle 3 an einer fieberhaften Erkrankung, welche der behandelnde Arzt als Influenza diagnostizierte und welche nach mehrtägiger Dauer ohne Komplikation verlief. Bald nach dieser Erkrankung bemerkte die Mutter bei allen 3 Kindern eine auffallend umgrenzte Rötung der Wangen und wie sie sich ausdrückte, eine Rauhigkeit und ein auffallendes Aussehen der Haut an den betreffenden Stellen, welches sie im November des Jahres 1919 bewog, vorerst mit ihrer 10jährigen Tochter K. A. die Ordination des Kinderspitals aufzusuchen. Erst später brachte sie die jüngste 8jährige und endlich die älteste 12jährige Tochter, an welcher sie ebenfalls ähnliche Veränderungen bemerkte, in die Sprechstunde.

Von vornherein muß bemerkt werden, daß das Krankheitsbild am deutlichsten bei der 10jährigen K. A. ausgeprägt war, während bei der jüngsten 8jährigen Tochter die einzelnen Erscheinungen spärlicher auftraten und auf ein kleineres Territorium beschränkt blieben und bei der ältesten 12jährigen Tochter bloß beschränkte Partien auf dem oberen Rande des streng begrenzten Herdes die charakteristischen Veränderungen aufwiesen. Um in unserer Beschreibung nicht weitläufig zu werden und um Wiederholungen zu vermeiden, beschränken wir uns bloß auf eine Schilderung des Befundes bei der 10jährigen A. K. und wollen zum Schlusse nur ganz kurz den Unterschied im Krankheitsbilde der ältesten und jüngeren Schwester erwähnen.

A. K., 10 Jahre alt, ist ein kräftiges, ihrem Alter vollkommen entsprechend entwickeltes Kind, welches sonst vollkommen gesund ist. Auch bestehen keine Symptome, welche auf Störungen der inneren Sekretion oder auf Zirkulationsstörungen schließen ließen. Auffallend ist auf den ersten Blick bloß die Veränderung des Aussehens der Haut beider Wangen. Dieselbe ist im Umfange eines Handtellers scharf umschrieben gerötet und ganz oberflächlich infiltriert. Die Grenzen dieser Rötung, welche fast kreisförmig die Wangenhaut einnimmt, sind, wie erwähnt, scharf ausgesprochen, so daß überall eine normale Haut die färberisch veränderten Stellen umschließt, bloß an einzelnen jedoch sehr spärlichen Stellen erscheint im geringen Umfange die Rötung sich verwaschen in die umgebende gesunde Haut zu verlieren. Die Rötung schwindet meist unter Fingerdruck



und bloß in der Umgebung der gleich zu schildernden Veränderung bleibt nach Zurückdrängen der Hyperämie eine unbedeutende leicht gelbliche Verfärbung zurück. Das Inkarnat der roten Stellen ist ein sehr dunkles. Anzeichen von Seborrhöe sind nicht vorhanden. Die Haut fühlt sich rauh an und hat namentlich bei schief auffallendem Licht ein mattes Aussehen. Die Hornschicht verhält sich ganz normal bis auf eine unbedeutende Verdickung um die gleich zu beschreibenden Stellen. Eine Abschuppung oder ausgedehntere Verdickung des Stratum corneum ist nicht nachweisbar. Im ganzen Umfange der geschilderten Rötung erscheinen zahlreiche Einsenkungen, welche besonders dort, wo sie gedrängt beisammen stehen, der Haut ein siebartiges Aussehen verleihen. Die Konturen dieser Einsenkungen, welche sich auf den ersten Blick als atrophische Stellen erweisen, sind verschieden, ebenso variieren dieselben bezüglich ihrer Größe. Was die letztere anbelangt, so sind dieselben oft stecknadelkopfgroß, rundlich, an anderen Stellen unregelmäßig oder irregulär polygonal, so daß stellenweise ein bienenwabenähnliches Aussehen resultiert. In diesen letzteren Fällen erscheint am Rande beim Übergange in die Umgebung an einzelnen dieser atrophischen Flecke die Hornhaut unmerklich verdickt und leicht pigmentiert. Im Grunde dieser so verschieden geformter Grübchen erscheint die Haut glatt und verdünnt. Der Finger oder Glasdruck weist in der Umgebung der atrophischen Stellen ab und zu feine Gefäßreiserchen nach. Die Affektion bietet bei monatelanger Beobachtung keine Veränderung, eher eine Zunahme der atrophischen Stellen.

Die pathologischen Erscheinungen bei beiden Schwestern, der 12jährigen M. K. und der 8jährigen K. K. waren in betreff der primären Efflorescenzen und ihrer Anordnung dieselben. Nur die Zeit des Auftretens und die Ausbreitung der Affektion war eine verschiedene. Bei dem ältesten Mädchen (12jährig) traten die atrophischen Stellen am spätesten auf und beschränkten sich auf eine schmale Zone am oberen Rande der streng umschriebenen Gesichtsröte, deren Farbenton auch nicht die saturierte Röte des ersten Falles hatte. Auch zeigten hier die atrophischen Stellen meist das Bild von stecknadelkopfgroßen eingezogenen Stippchen, welche selten konfluierten und die oben beschriebene wabenartige Konfiguration, wenigstens bisher, vermissen ließen. Am wenigsten ausgeprägt erscheint bisher die Affektion bei der 8jährigen K. K. bei der bloß die scharf abgegrenzte Röte mit spärlichen etwa stecknadelkopfgroßen atrophischen Stellen sich nachweisen läßt. Verschiedene therapeutische Maßnahmen blieben erfolglos.

Eine histologische Untersuchung scheiterte an dem Widerstande der Mutter. Sie hätte wohl auch nur das aus den gründlichen Arbeiten bekannte Bild der Hautatrophien ergeben. Ein bloß auf das Gesicht beschränkter, nicht durch Sklerodermie bedingter atrophischer Prozeß ist nach den in der Literatur verzeichneten Fällen wohl selten, während in einer Reihe von Fällen bei anderweitiger Lokalisation und Ursprungsort wir einer späteren Mitbeteiligung des Gesichtes begegnen. Am nächsten steht unseren Fällen der von Kreibich[3]) veröffentlichte Fall von Erythema perstans faciei mit Ausgang in Atrophie, wobei auch das Lippenrot eine analoge Veränderung aufwies. Freilich unterscheiden sich unsere Fälle durch die Form der stippchenartigen und stellenweise bienenwabenförmig atrophischen Stellen von dem Aussehen im Falle Kreibichs. Eben dieser ganz besondere Typus der Entwicklung und Konfiguration, die rasche Entwicklung bei ziemlich akut auftretender erythematöser mit einer oberflächlichen Schwellung verbundenen Ver-



änderung und vor allem das familiäre Auftreten bedingt die Eigentümlichkeit unserer Fälle. Dies veranlaßte uns auch zu der Annahme, daß die Affektion dem Bilde der Poikilodermie Jacobis am nächsten steht. Seit der Veröffentlichung Jacobis sind noch einzelne Fälle beschrieben worden, von denen besonders wegen der eingehenden Beschreibung und Wertung der Befunde in differentialdiagnostischem Sinne die Arbeiten von Zinsser[4]), Glück[5]) und Müller[6]) hervorzuheben sind. Der Fall Zinssers zeigt insofern eine Analogie mit unseren Fällen, als hier, und zwar bei dem älteren Bruder des beobachteten Falles eine analoge Erkrankung vorlag. Die Beschreibung eines ähnlichen Falles mit Lokalisation im Gesicht von Bogrow[7]), dessen im Literaturberichte dieses Archivs (1907) Erwähnung geschieht, war mir nicht zugängig und scheint auch nach allem nicht in das Krankheitsbild Jacobis zu gehören. Zu den oben erwähnten Fällen von Typus Jacobi gehört auch der von Schramek in der Sitzung der Wiener Dermatologischen Gesellschaft der 31. X. 1912 vorgestellte Fall — Betreffs der Differentialdiagnose unserer Fälle kann Lupus erythematosus und Sklerodermie vollkommen ausgeschlossen werden, da weder die bei ersterer Erkrankung charakteristische Primärefflorescenz noch die im 2. Falle bestehende Infiltration und brettharte Verdickung nachgewiesen werden konnte. Auch für die Annahme einer Atrophia maculosa Jadassohn (Anetodermia erythematosa) lassen sich die Symptome in unseren Fällen nicht heranziehen, da namentlich die anfänglichen quaddel- und papelartigen Erhebungen fehlen. Nach Jadassohns Ansicht, welche derselbe bei Demonstration eines Falles bei dem letzten Wiener Kongreß äußerte und welcher auch wir vollkommen beipflichten, würde es sich empfehlen, solche Fälle vor der Hand von den übrigen Hautatrophien abgetrennt zu behandeln und erst nach Sammlung eines größeren Materials ihre Einreihung in das System vorzunehmen.

Zum Schluß noch eine Bemerkung. Die von Zinsser und mir beobachteten familiären Fälle sind eine Stütze für die Ansicht Oppenheims[7]), daß zur Entwicklung gewisser Arten von Hautatrophien die Annahme einer angeborenen Disposition sich nicht von der Hand weisen läßt.

Literatur.

[1]) Jacobi, Poikilodermia atrophicans vascularis. Iconographia dermatologica 3. 1908. — [2]) Petges et Cléjat, Sclérose atrophique de la peau etc. myosite généralisée. Ann. de dermatol. et de syphiligr. Juin 1906. — [3]) Kreibich, Erythema perstans mit Ausgang in Atrophie. Dieses Archiv 122. — [4]) Zinsser, Atrophia cutis reticularis cum pigmentatione, dystrophia unguium et Leukoplakia oris. Iconographia dermatologica 5. 1910. — [5]) Glück, Dermatitis atrophicans reticularis. Dieses Archiv 118. — [6]) Müller, Dieses Archiv 108. — [7]) Finger und Oppenheim, Hautatrophien. 1910.



Zur Histopathologie der Gonorrhöe.

Von
A. Jesionek (Gießen).

Karl N., 26 Jahre alt, seit dem 7. X. 1919 wegen rezentsyphilitischer Erkrankung in der Poliklinik für Haut- und Geschlechtskranke in Behandlung stehend, infizierte sich am 16. XII. 1919, am Tage der 7. Sulfoxylatsalvarsaninjektion, mit Tripper. Wegen dieses Leidens konsultierte er die Poliklinik zum erstenmal am 29. XII. 1919; damals bestand akute Urethritis gonorrhica posterior und abscedierende Prostatitis. Am 24. I. 1920 kam Pat. in sterbendem Zustande, mit einem schweren fieberhaften Darmkatarrh behaftet in der Medizinischen Klinik zur Aufnahme. Tags darauf erfolgte der Exitus. Über den Zusammenhang des Todes mit der Sulfoxylatbehandlung und der Syphilis wird an anderer Stelle berichtet werden. Vom Pathologischen Institut ist mir die gonorrhoisch erkrankte Urethra anterior zur histologischen Untersuchung überlassen worden.

Schon bei oberflächlicher Betrachtung der zahlreichen Schnitte aus den verschiedenen Anteilen der Urethra anterior erkennt man, daß es sich um eine Kombination von Veränderungen im Epithel mit solchen im Bindegewebe, um eine mit aktiver Hyperämie, mit seröser und zellulärer Exsudation und mit hervorstechenden Veränderungen im Epithel einhergehende Entzündung der Schleimhaut handelt.

Aber die Erkrankung erstreckt sich keineswegs diffus über die ganze Fläche der Harnröhrenschleimhaut hinweg. Nur einzelne größere und kleinere Teile der Schleimhaut sind erkrankt. Zwischen den krankhaft veränderten Schleimhautstellen sind umfangreichere und weniger umfangreiche Stellen übriggeblieben, welche von krankhaften Veränderungen frei sind. In der Regel liegen in ein und demselben Schnitt gesunde und kranke Schleimhautstellen nebeneinander. Das eine Mal überwiegen an Zahl und Ausdehnung die kranken Stellen, das andere Mal die gesunden Stellen. Weder quantitativ noch qualitativ bestehen zwischen den einzelnen Abschnitten der Anterior wesentliche Unterschieden. Nur daß hinter der Fossa navicularis, im Bereich des Zylinderepithels der inselförmige Charakter der Erkrankung noch deutlicher hervortritt als im Bereich des geschichteten Pflasterepithels.

Die inselförmige Ausstreuung der Krankheitsherde hat auch Finger beobachtet: „Was im Bereiche des Zylinderepithels auffällt, ist, daß diese Veränderungen nicht über die ganze Breite der Urethra gleichmäßig verteilt sind, sondern daß das Epithel intensivere Veränderungen, Auflockerung, Abstoßung der obersten Schichte der Zylinderzellen, Freiliegen der Schichte der Ersatzzellen, reichliche Durchsetzung von Eiterzellen, stets nur dort darbietet, wo es den Rand, die Mündung einer Morgagnischen Tasche auskleidet“.

In unserem Falle allerdings weisen die von Finger genannten Stellen der Epithelauskleidung keineswegs die gröbsten Veränderungen auf. Vielmehr sind diese Stellen in unseren Präparaten für gewöhnlich frei oder nur wenig verändert



im Gegensatz zum Fundus der Taschen und Buchten. Aber grobsinnfällige Veränderungen sind keineswegs nur in der Tiefe von Taschen und Buchten vorhanden. Solche finden sich in großer Zahl und in ganz regelloser Anordnung auch an den Seitenwänden der verschiedenartig gestalteten Ausbuchtungen, auf den Spitzen und Kämmen der halbinselförmigen Bildungen zwischen den Taschen und Buchten und an jenen Stellen, wo auf verhältnismäßig großen Strecken die Schleimhaut nicht ausgebuchtet ist. Andererseits finden sich aber auch in großer Zahl Ausstülpungen, in welche die Gonokokken nicht eingedrungen zu sein scheinen.

In all den Inseln, in denen uns die Krankheit entgegentritt, ist das Epithel verdickt. Epithelverdickung, bald mehr, bald weniger beträchtlich, beherrscht das histologische Bild. In der Hauptsache, wenn auch nicht ausschließlich, beruht die Verdickung des Epithels auf dem Vorhandensein einer übergroßen Zahl von Epithelien. An Stelle der physiologischen Regelmäßigkeit in der Lagerung und Schichtung der Epithelien herrscht Unordnung. In manchen Krankheitsherden ist die Desorganisation des Epithels hochgradig, stellenweise bis zur Destruktion gesteigert. Daß wir es bei der Epithelzellenanhäufung in den verdickten Epithelstellen mit einer das physiologische Maß überschreitenden Proliferation der vermehrungsfähigen Elemente zu tun haben, ist ohne weiteres klar. Der gesteigerten Proliferation entspricht eine vermehrte Desquamation. Im histologischen Bild tritt uns diese weniger sinnfällig entgegen als die Proliferation.

Wie im Epithel der äußeren Haut ist im Epithel der Schleimhaut die Proliferations- bzw. Germinationskraft gebunden an die Zellen der basalen Schicht. Auch im Schleimhautepithel sind die über der einen basalen Zellschicht sich aufbauenden Zellen sterile Tochterzellen, denen die Vermehrungsfähigkeit der basalen Mutterzellen abgeht; sie haben andere Aufgaben zu erfüllen als die, neue Zellen aus sich hervorgehen zu lassen. Wenn es im Schleimhautepithel der Harnröhre zur Neubildung von Epithelien kommt, so erfolgt diese nirgendwo anders als in der basalen germinativen Schicht. Auch die in gonorrhoisch infizierter Harnröhrenschleimhaut nachweisbare, das physiologische Maß überschreitende Proliferation kann nur von der basalen Zellschicht ausgehen. Es bedarf dieser ausdrücklichen Betonung um so mehr, als wir gehäufte Kernteilungsfiguren im Stratum basale in unseren Präparaten nicht zu verzeichnen haben. Die Vermehrung der basalen Epithelien im Bereich des Pflasterepithels sowohl wie im Bereich des Zylinderepithels scheint so gut wie ausschließlich auf dem Wege der direkten Zellteilung vor sich zu gehen.

Auch in der Harnröhrenschleimhaut hängt es von der germinativen Tätigkeit der basalen Zellen ab, unter physiologischen und unter pathologischen Bedingungen, wie sich das Epithel gestaltet.

Im Orificium urethrae und in der Fossa navicularis mit dem geschichteten Pflasterepithel, das sich wie die Epidermis auf Ektodermabkömmlingen aufbaut, kann es, theoretisch, im Gefolge krankhaft gesteigerter Tätigkeit der germinativen Basalzellen zu Erscheinungen kommen, wie sie uns Unna im Bilde ekzematöser Erkrankung gezeigt und als die Dreiheit von Akanthose, Spongiose und Parakeratose beschrieben hat. An der „Parakeratose" der Schleimhaut dürfen wir uns nicht stoßen. Erinnern wir uns der Ernstschen Keratingranula, die man mittels der Gramschen und der Rausch-Unnaschen Methode in den Epithelien des gonorrhoischen Sekrets darstellen kann und auf einen Verhornungsprozeß urethraler Epithelien beziehen darf. Tatsächlich ist in unseren Präparaten aus den vorderen Anteilen des glandulären Teiles der Urethra in den Krankheitsherden eine spongiotische und vor allem akanthotische Beschaffenheit des Epithels nicht zu verkennen. Jene Schicht des geschichteten Pflasterepithels, welche dem Stratum spinosum der Epidermis entsprechend und unter physiologischen Be-



dingungen aus zwei bis drei Zellreihen bestehend der Basalschicht und der Oberflächenschicht zwischengelagert ist, ist auf das Zwei- und Dreifache verbreitet, ihre polygonalen Zellen sind vielfach unnatürlich groß, gebläht, vakuolisiert. Die Oberflächenschicht, normalerweise eine dünne hornschichtartige Bildung mit kernlosen Schüppchen, wird in unseren Krankheitsherden von mehreren Lagen plattgedrückter Zellen dargestellt, so daß hier ein Bild gegeben ist, das an das Stratum corneum parakeratotischer Epidermis erinnert und mit seinen zahlreichen horizontal gestellten stäbchenförmigen Kernen lebhaft gegen die physiologische Dürftigkeit dieser Pflasterepithelschicht in gesund gebliebenen Schleimhautstellen kontrastiert. Auch die vielen in Abstoßung begriffenen Zellen, man möchte stellenweise wirklich von einem Stratum disjunctum sprechen, besitzen noch ihren stäbchenförmigen Kern. In anderen Krankheitsherden fehlt diese Oberflächenschicht, sie ist abgestoßen, ein oberflächlicher Epitheldefekt, der sich bald mehr, bald weniger tief in das akanthotische Rete erstreckt, liegt hier vor.

Wo es sich um nichts anderes handelt als um die Verdickung des Epithels bedarf es stellenweise der Berücksichtigung der begleitenden Krankheitserscheinungen im subepithelialen Bindegewebe, um das Krankhafte in der Mehrschichtigkeit des Epithels zu erkennen.

Das Zylinderepithel rückwärts von der Fossa navicularis, ist, wie wir den Untersuchungen von Br. Henneberg entnehmen müssen, endodermalen Ursprungs (Beitrag zur Entwicklung der äußeren Genitalorgane beim Säuger. Anatomische Hefte, Heft 125. 50, 1914). Unter physiologischen Bedingungen scheinen hier die germinativen Elemente für den größeren Teil der Pars cavernosa nur eine Reihe von Tochterzellen, die Zylinderzellenschicht, zu produzieren.

Allerdings ist aus den Angaben der Anatomen nicht die wünschenswerte Klarheit zu gewinnen. „Die Pars cavernosa soll ein geschichtetes Zylinderepithel, die Fossa navicularis geschichtetes Plattenepithel tragen, die Grenzen der einzelnen Epithelarten scheinen aber sehr unbestimmt", sagt C. J. Eberth, 1914. Nach Stöhr-Schultze, 1915, sind die Schleimhautbuchten, Lacunen, von einem einfachen Zylinderepithel ausgekleidet. Daneben aber hätten wir nach Stöhr-Schultze, in dem vor der Mündungsstelle der Glandulae bulbourethrales gelegenen Anteil der Pars cavernosa ein mehrreihiges Zylinderepithel zu erwarten: „das in der Pars prostatica dem der Harnblase ähnliche Epithel geht in der Pars membranacea allmählich in ein mehrreihiges Zylinderepithel über, welches sich in der Pars cavernosa zu einem einschichtigen Zylinderepithel umgestaltet und distal von der Mündungsstelle der Glandulae bulbourethrales wieder in ein mehrreihiges Zylinderepithel übergeht." Bei Rauber-Kopsch, 1907, steht zu lesen, daß wir es in der Pars cavernosa mit einem „einfachen, mit Ersatzzellen versehenem Cylinderepithel" zu tun haben; in der letzten Auflage, 1920, heißt es: „Das Epithel ist in der Pars prostatica ein Zylinderepithel mit Ersatzzellen, in der Pars cavernosa ein mehrschichtiges Zylinderepithel."

Wäre es nicht denkbar, daß es sich mit der männlichen Harnröhre ebenso verhielte wie mit der weiblichen Harnröhre, von der wir wissen, daß hinsichtlich der Beschaffenheit des Epithels weitgehende individuelle Differenzen gegeben sein können? Auch die Kenntnisse, die man hinsichtlich der früher angenommenen Mehrschichtigkeit des Epithels der Harnblase in den letzten Jahren gewonnen hat, mahnen zur Vorsicht in der Beurteilung der Mehrschichtigkeit des Zylinderepithels in der männlichen Harnröhre. Auch hier scheint mir die Möglichkeit vorzuliegen, daß der Kontraktionszustand der Muskulatur verschiedene Bilder zeitigen, gelegentlich eine Mehrschichtigkeit des Epithels vortäuschen kann.

In unserem Falle findet sich in der Pars cavernosa rückwärts von der Fossa navicularis, das sei vorweggenommen, Plattenepithel nicht an einer einzigen Stelle.



Von Metaplasie nirgends auch nur die Spur! Wohl aber finden sich größere und kleinere Strecken eines zweireihigen Epithels mit einer basalen, aus kubischen Zellen bestehenden Schicht und einer oberflächlichen Zylinderzellenschicht. Krankhafte Erscheinungen sind weder in diesem Epithel noch in dem darunter gelegenen Bindegewebe vorhanden. Es sind das die Schleimhautstellen, die zwischen den erkrankten Partien von der Erkrankung frei geblieben sind. Damit soll aber nicht gesagt sein, daß wir sämtliche mehrreihigen Epithelstellen im Sinne einer krankhaften, durch den gonorrhoischen Prozeß bedingten Verdickung deuten möchten. Auch in Präparaten aus „gesunder" Harnröhre, deren Epithelbelag ohne weiteres als zweischichtig bezeichnet werden muß, finden sich stets in größerer Zahl Epithelinseln, in welchen man mehr als zwei Zellreihen anzuerkennen hat, auch wenn man dabei die durch Schrägschnitte vorgetäuschten Bilder außer acht läßt. Als krankhafte Verdickungen im Bereich des Zylinderepithels möchten wir in unseren Präparaten nur jene mehrschichtigen Epithelinseln größeren und kleineren Umfanges verstanden wissen, welche krankhaft verändertem Bindegewebe aufsitzen und neben der Verdickung meist noch andere krankhafte Erscheinungen im Epithel aufweisen.

In unserem Falle also ist der Epithelbelag im Bereich des Zylinderepithels ungleichmäßig. In der Regel finden sich in ein und demselben Schnitt Stellen, in welchen der Epithelbelag aus zwei Zellreihen, und Stellen, in welchen der Epithelbelag aus mehr als zwei Zellreihen besteht, Stellen, in welchen der Dickendurchmesser des Epithels das Zwei-, Drei- und Vierfache des zweireihigen Epithels beträgt. Von einer regelmäßigen Schichtung ist in solchen verdickten Stellen meist nichts oder nicht mehr viel zu erkennen. Die Lagerung der zwischen der basalen und der oberen zylindrischen Schicht angehäuften, im Überschuß vorhandenen Zellen ist unregelmäßig und unordentlich. Die Zellen liegen locker neben- und übereinander, wie durcheinander geworfen, ohne festes, klares Gefüge, so daß es zur Beurteilung des Krankhaften in der Verdickung einzelner Teile des Epithels im Grunde genommen der Kenntnis der Verhältnisse, wie sie in den einzelnen Abschnitten, an den einzelnen Stellen der Abschnitte, vor der gonorrhoischen Erkrankung geherrscht haben, gar nicht bedarf. Weniger die Verdickung als solche, als vielmehr die Unordnung, die in den verdickten Stellen herrscht, drückt diesen Stellen den Stempel des Krankhaften auf.

Selbst die Basalschicht ist in manchen dieser verdickten Stellen als solche kaum mehr zu erkennen. Dies ist allerdings nicht einzig und allein durch die Regellosigkeit in dem Nebeneinander der basalen Epithelien bedingt, sondern zum Teil auch dadurch, daß die subbasalen entzündlichen Infiltrate im Bindegewebe der Basalschicht auf das dichteste angelagert sind. Die Grenze zwischen Epithel und Bindegewebe ist oft kaum zu erkennen, um so schwieriger, als aus diesen Infiltraten in großer Zahl Wanderzellen zwischen die basalen Epithelien eindringen. Wie denn überhaupt alle durch ein Übermaß von Epithelien und durch ungeordnete Lagerung der Epithelien gekennzeichneten Stellen von Zellen durchsetzt sind, die aus dem Bindegewebe und seinen entzündlichen Infiltraten ins Epithel eingedrungen sind. Man sieht Wanderzellen an allen Punkten, in allen Höhenlagen des verdickten Epithels, nicht zum wenigsten auch in seinen oberen Anteilen, zwischen den Zellen der Zylinderschicht und auf der dem Lumen der Harnröhre zugekehrten Oberfläche der Zylinderzellen. Die Wanderzellen tragen das ihre zu der in der Epithelverdickung herrschenden Unordnung bei. Aber sie sind keineswegs allein für die Unordnung verantwortlich zu machen. Die Hauptschuld liegt an den Epithelien selbst, die im Übermaß produziert, regellos durcheinanderliegen, zum Teil verschmächtigt, spindelförmig zusammengedrückt und in die Länge gezogen, zum anderen Teil aufgetrieben und gequollen, volumi-



nöser als die Epithelien in den ordnungsgemäß aufgebauten Epithelanteilen. Die Intercellularräume zwischen den einzelnen Epithelien sind hier verbreitert, dort verschmälert. Neben Epithelien mit den Erscheinungen hydropischer Degeneration des beginnenden und des vorgeschrittenen Zerfalles sieht man gequollene, des Protoplasmaleibes beraubte, schwach gefärbte Kerne und Kernreste. Manche der Epithelien haben sich in bläschenartige Hohlräume verwandelt. Andere bläschenartige Bildungen, das eine Mal in den tiefen, das andere Mal in den oberen Anteilen der Verdickung gelegen, leer erscheinend oder detritusartige Massen enthaltend, scheinen aus ampullenartigen Erweiterungen der Intercellularräume hervorgegangen zu sein.

Eine gewisse Ordnung und Regelmäßigkeit in der Lagerung der Zellen ist in solchen schwer affizierten Stellen oft nur in der obersten Zellschicht gegeben, wo die dichtstehenden, von Wanderzellen bedrängten Zylinderzellen mit ihrem distalen kernfreien Anteil das verdickte Epithel gegen das Lumen der Harnröhre abgrenzen. Andererseits ist aber vielfach diese oberste Zylinderzellenschicht über dem verdickten Epithel mehr oder weniger vollkommen verlorengegangen, und neben Krankheitsherden, in welchen nur diese oberste Zellschicht zur Abstoßung gekommen ist, finden sich Krankheitsherde, in welchen mit den Zylinderzellen auch aus den tieferen Anteilen des Epithelbelages mehr oder weniger große Stücke abgestoßen sind. Mitunter ist nichts anderes übriggeblieben als eine Anzahl locker und ungeordnet nebeneinander liegender, gequollener, ödematös aussehender Epithelien, die ursprünglich wohl dem Stratum basale angehört haben. Wo es zum Verlust von Epithelanteilen gekommen ist, sieht der Epithelrest wie zerrissen und zerfetzt aus. Auf und zwischen den ins Lumen der Harnröhre hineinragenden Epithelien liegen Exsudatzellen, polynucleäre und mononucleäre Wanderzellen, bald mehr, bald weniger stark mit Erythrocyten untermischt.

Neben solchen durch die hohen Grade der Proliferation, Desorganisation und durch Destruktion gekennzeichneten Krankheitsherden sind aber ausdrücklich jene Krankheitsherde zu erwähnen, in welchen von einer Destruktion des Epithels, von einer Zerstörung der Zellen, in Sonderheit von einer Schädigung der Zellen in der obersten zylindrischen Schicht nichts zu sehen ist. Nichts anderes liegt unserer Beurteilung vor als Verdickung des Epithels. Wo in gesundem, zweireihigen Epithel zwischen der Lage der Basalzellen und der Lage der Zylinderzellen der helle Streifen in den gefärbten Präparaten sich findet, der es bewirkt, daß die beiden Lagen optisch sich scharf voneinander abheben, dort liegt in den krankhaft verdickten Epithelstellen in mehr oder weniger guter Ordnung und in schichtähnlicher Lagerung eine Masse von Tochterzellen angehäuft, die nicht hierher gehören. Sowohl die Basalzellen wie die Tochterzellen weisen keine anderen Veränderungen auf, als daß sie zum Teil etwas vergrößert sind; auch die Intercellularräume zwischen ihnen sind stellenweise verbreitert. Leukocyten und Erythrocyten drängen sich zwischen den Epithelien hindurch. An den Zellen der Zylinderschicht sind meist auch nicht die geringfügigsten morphologischen Veränderungen zu erkennen. Nur daß stellenweise mehr Zylinderzellen in Abstoßung begriffen zu sein scheinen, als es der physiologischen Desquamation entspricht. Das Bindegewebe aber unter diesen verdickten Epithelstellen weist krankhafte Veränderungen auf.

Was die Veränderungen des Bindegewebes in unseren Krankheitsherden betrifft, so fallen zuerst die subepithelialen Zellhaufen auf. Sie liegen größtenteils in den allerobersten Teilen des Bindegewebes, oft so dicht der Basis des Epithels angelagert, daß es schwer fällt, die Grenze zwischen den epithelialen und den infiltrierenden Zellelementen zu erkennen. Die Infiltrate sind samt und



sonders nicht von großem Umfang. Zum Teil liegen sie perivasculär angeordnet, zum anderen Teil lassen sie sichere Beziehungen zum Gefäßsystem nicht erkennen. Sie bestehen in der Hauptsache nicht, wie man erwarten möchte, aus neutrophilen polynucleären Leukocyten, sondern aus lymphocytären Rundzellen. Viele dieser Rundzellen erweisen sich als Plasmazellen. Verhältnismäßig groß ist die Zahl eosinophiler Zellen, sowohl mononucleärer wie polynucleärer eosinophiler Zellen. Die Zahl der neutrophilen polynucleären Leukocyten ist erstaunlich gering; bei den meisten Infiltraten muß man scharf zusehen, um des einen oder des anderen neutrophilen Leukocyten habhaft zu werden; meist liegen diese spärlichen Leukocyten der Basis des Epithels dicht angelagert. Wenn auch stellenweise die Zahl der Leukocyten etwas größer ist, nirgends ist das Verhältnis so, daß man von einer Eiterung oder gar von Absceßbildung sprechen könnte. Die meisten Leukocyten, die wir in unseren Präparaten zu sehen bekommen, trifft man als Wanderzellen zwischen den Zellen des Epithels und vor allem als Bestandteile jener Zellhaufen, die sich innerhalb des Lumens der Harnröhre finden, der Oberfläche des Epithels mehr oder weniger dicht angelagert. Auch diese Sekrettropfen enthalten neben abgestoßenen Epithelien, Erythrocyten, spärlichen eosinophilen Zellen in der Regel mehr Lymphocyten als Leukocyten. Dabei ist oft die Frage, woher diese Sekrettropfen stammen, nicht mit Sicherheit zu entscheiden; wir dürfen nicht außer acht lassen, daß sie der Pars posterior und der Prostata entstammen können. In den Infiltraten finden sich den zahlreichen Lymphocyten und den spärlichen Leukocyten oft in großer Zahl Erythrocyten beigemischt. Die Zahl der in unseren Präparaten vorhandenen extravasierten roten Blutkörperchen ist recht beträchtlich. Sie finden sich auch außerhalb und abseits von den Infiltraten, regellos da und dort im Bindegewebe, mehr oder weniger weit entfernt von den Blutgefäßen, deren Wandung sie passiert haben. An den Gefäßwänden sind Zerreißungen oder andere erkennbare krankhafte Veränderungen nicht nachweisbar. Das einzige, was am Blutgefäßsystem auffällt, ist die Hyperämie der Capillaren und vieler kleinster Arterien im subepithelialen Bindegewebe. Den im Schnitt sich darstellenden intravasculären Erythrocytenherden sind auffallend viele weiße Blutkörperchen, namentlich Lymphocyten beigemischt. Die venösen Gefäße des Schleimhautbindegewebes und des Corpus cavernosum urethrae sind leer. Die Lymphgefäße sind erweitert. Schwellung der Blut- und Lymphgefäßendothelien haben wir nicht gesehen. Die Zahl der fixen Bindegewebszellen ist sowohl in den subbasalen infiltrierenden Zellhaufen wie außerhalb dieser so ziemlich im ganzen Bereich des Schleimhautbindegewebes leicht vermehrt. In der Hauptsache handelt es sich dabei um jugendliche Bindegewebszellen vom Aussehen der Fibroblasten. Außerhalb der Infiltrationsherde ist die Zahl der Fibroblasten vielleicht etwas größer als innerhalb dieser. Zellen vom Aussehen der epithelioiden Zellen finden sich nirgends. Die Zahl der Mastzellen sowohl unmittelbar unterhalb des Epithels wie in den tieferen Lagen des Bindegewebes ist groß. Die Lagerung der Zellen in den Infiltraten ist keine sehr dichte. Überall macht sich eine beträchtliche seröse Durchtränkung des Gewebes geltend, die Fasern des Bindegewebes sind auseinandergedrängt, manchmal gequollen, die elastischen Fasern haben sich im allgemeinen nicht gut gefärbt. Innerhalb der Infiltrate bilden die kollagenen Fasern ein grobes weitmaschiges Netzwerk, in dessen Lücken die infiltrierenden Zellen locker eingestreut sind. Während sich die ausgesprochen herdförmigen oder knötchenartigen Zellhaufen so gut wie ausschließlich nur in der oberen subepithelialen Bindegewebsschicht finden, erstrecken sich die Erscheinungen der serösen Exsudation und der Auflockerung der kollagenen Fasern so ziemlich über das ganze bindegewebige Gerüst der Schleimhaut bis zum Corpus cavernosum. Dabei sind aber graduelle Verschiedenheiten nicht zu



verkennen. Unmittelbar unter dem erkrankten Epithel ist das entzündliche Ödem mächtiger als in der Tiefe. Wo das Epithel schwer alteriert ist, dort findet sich im Bindegewebe die stärkste Infiltration. Wo im Epithel nichts anderes vorliegt als krankhafte Verdickung und Mehrschichtigkeit, finden sich in der Regel ausgesprochen knötchenförmige Infiltrate nicht, in der Hauptsache handelt es sich hier um mehr oder weniger beträchtliche seröse Durchtränkung des Gewebes, in dem die kollagenen Fasern auseinandergerissen und Infiltrationszellen, Plasmazellen, Lymphocyten und Eosinophile nur in spärlicher Zahl vorhanden sind.

Was die Gonokokken betrifft, so ist ihre Zahl in unseren Präparaten gering. Von der Massenhaftigkeit der Gonokokken, wie sie Finger in seiner Blennorrhöe der Sexualorgane auf Tafel 6 dargestellt hat, ist in unserem Falle keine Rede.

Dazu sei an dieser Stelle daran erinnert, daß wir es in unserem Falle mit einer gonorrhoischen Urethritis zu tun haben, welche spontan, auf natürlichem Wege, nicht durch experimentelle Impfung zustande gekommen ist, und 5—6 Wochen alt war, als Patient am 25. I. 1920 starb. Die gonorrhoische Infektion ist, wie mit großer Wahrscheinlichkeit behauptet werden darf, am Abend des 16. XII. 1919 erfolgt. Sicher ist, daß Pat. am 16. XII. mittags noch nicht gonorrhoisch erkrankt war. Als Pat. 13 Tage später, am 29. XII. wegen seines Trippers in unserer Poliklinik erschien, war er mit deutlich ausgeprägten Symptomen einer Urethritis posterior und abscedierenden Prostatitis behaftet. In der Zeit zwischen dem 16. und 29. XII. hat Pat. zugestandenermaßen trotz seines eitrigen Ausflusses wiederholt geschlechtlich verkehrt. Des ferneren sei darauf hingewiesen, daß dem Tode des Pat. eine schwere, mit häufigen Diarrhöen einhergehende fieberhafte Darmerkrankung vorausgegangen ist. Endlich darf nicht unerwähnt bleiben, daß Pat. am 24. I., am Tage vor seinem Tode, wegen Harnverhaltung katheterisiert worden ist. Eine lokale Behandlung der Urethritis ist von uns nicht verordnet worden. Wir glauben sagen zu können, daß Pat. selbst an seiner Harnröhre keine therapeutischen Manipulationen vorgenommen hat. Außerdem sind wir zu der Annahme berechtigt, daß Pat. in früherer Zeit nicht an Tripper erkrankt war. Ausdrücklich sei endlich noch erwähnt, daß das dickrahmige eitrige Urethralsekret des Pat. von uns am 29. XII. 1919 und am 3. I. 1920 auf Gonokokken untersucht worden ist, mit stark positivem Resultat, und daß auch der gelegentlich der Sektion am 26. I. den Prostataabscessen entnommene Eiter zahlreiche typische Gonokokkenhaufen unzweideutig enthalten hat.

Wie gesagt, die von uns in den histologischen Präparaten aus der Urethra anterior nachgewiesenen Gonokokken (Methylgrün-Pyronin) sind spärlich an Zahl. Im Bereich der gröberen Epithelveränderungen finden sich Gonokokken nahezu konstant, und zwar innerhalb des Epithels, aber stets nur in Form vereinzelter isolierter semmelförmiger Diplokokken, niemals in Form der in den Präparaten des Trippersekretes uns entgegentretenden charakteristischen Häufchen. In Form solcher Häufchen finden sich Gonokokken in unseren Präparaten ausschließlich in jenen Zellmassen, welche aus desquamierten Epithelien, Lymphocyten, Leukocyten und gelegentlich Erythrocyten bestehend, da und dort im Lumen der Harnröhre vorhanden sind, d. h. in den Sekrettropfen, die noch nicht zur Entleerung aus der Harnröhre gekommen sind. Hier finden sich die Gonokokken, sei es, daß sie in charakteristischer Weise in kleinen Häufchen zusammenliegen, oder daß wir es mit isolierten Diplokokken zu tun haben, sowohl außerhalb wie innerhalb von neutrophilen Leukocyten. Wo wir die gonokokkenverdächtigen Diplokokken innerhalb des Epithels vorfinden, liegen sie konstant außerhalb von Zellen, in den mehr oder weniger breiten Intercellularräumen zwischen den Epithelien. Also eine intraleukocytäre Lagerung der Gonokokken innerhalb des Epithels haben wir ebensowenig gesehen, wie eine Lagerung der Gonokokken



innerhalb der Epithelzellen. Es sei betont, daß wir Gonokokken auch in jenen verdickten Epithelzellen gefunden haben, in denen von einer schweren Desorganisation des Epithels und namentlich von einer Schädigung der Zylinderzellen keine Rede ist. In den schwer veränderten Fundusanteilen der Taschen und Buchten fanden wir vereinzelte Gonokokkenexemplare, welche bis zum Stratum basale vorgedrungen waren. Im Bereich des geschichteten Pflasterepithels haben wir keinen Gonokokkus aufgefunden, ebensowenig im Bindegewebe, trotz eifrigsten Suchens.

Mit den Littreschen Glandulae urethrales der Pars cavernosa verhält es sich in genau der gleichen Weise wie mit den anderen Epithelausstülpungen, in welchen sich drüsig differenzierte Anteile des Epithels nicht finden. Manche Drüsen sind vollkommen gesund geblieben, andere sind erkrankt, und zwar vorzugsweise, wenn auch nicht ausschließlich im Bereiche des Ausführungsganges. Die inselförmige Ausstreuung der Krankheitsherde tritt uns auch hier entgegen. Die kranken Inseln sind bald mehr, bald weniger umfangreich. Die Veränderungen des Epithels sind mehr oder weniger schwer. Den erkrankten Epithelabschnitten entspricht die Erkrankung des Bindegewebes. Wo das Drüsenepithel als solches erhalten ist, sind krankhafte Veränderungen nicht wahrzunehmen. Aber an manchen Stellen gewinnt man den Eindruck, als ob hier drüsige Zellen ihre Eigenart verloren und in kranke Epithelien, haufenweise angeordnet, sich umgewandelt haben. In solchen desorganisierten und destruierten Epithelanteilen, oberhalb infiltrierten Bindegewebes, sind Gonokokken nachweisbar. Auffallend ist auch hier wiederum im Bindegewebe der Mangel an Eiterung. Neben mehr oder weniger zahlreichen Lymphocyten meist in großer Zahl Plasmazellen, zwischen denen sich in wechselnder Zahl eosinophile Zellen finden!

Aus der gedrängten Zusammenstellung meiner Befunde ergibt sich, daß mir innerhalb des anatomischen Symptomenkomplexes die Verdickung des Epithels und die ihr zugrunde liegende Wucherung der germinativen Elemente am meisten aufgefallen ist.

Wie kommt diese gesteigerte Tätigkeit der basalen Epithelien in der gonorrhoisch infizierten Schleimhaut der Harnröhre zustande? Welche Stellung nimmt die ordnungswidrig vor sich gehende Vermehrung der Epithelien im Bild der gonorrhoischen Entzündung ein?

An anderer Stelle habe ich darauf hingewiesen, daß man gut daran tut, wenn man das Wesen und vor allem die Pathogenese eines entzündlichen Krankheitsbildes erfassen will, sich der Lehren der allgemeinen Pathologie über die Entzündung zu erinnern und sich darüber klar zu sein, daß wir bei der Entzündung prinzipiell zweierlei Erscheinungen auseinanderzuhalten haben, die Erscheinungen der primären Alteration und die Erscheinungen der vitalen Reaktion.

Ich habe darauf hingewiesen, daß die das histologische Bild beherrschende Verdickung nicht einzig und allein durch die gesteigerte Proliferation der germinativen basalen Elemente bedingt ist. Es ist selbstverständlich, daß in einem Gewebe wie dem der Haut und Schleimhaut die im Bindegewebe erfolgenden Vorgänge der reaktiven Hyperämie und Exsudation sich in ihren Wirkungen auf das Epithel erstrecken. Auch in der gonorrhoisch erkrankten Harnröhrenschleimhaut ist ein



Teil der Erscheinungen im Epithel ohne weiteres auf die reaktive Exsudation zurückzuführen: die seröse Durchtränkung des Epithels, die Auseinanderdrängung und die Lockerung der Epithelien, die Verbreiterung der Saftspalten zwischen den Epithelien, die Durchsetzung dieser mit den Zellen, die neben der serösen Flüssigkeit aus den hyperämischen Blutgefäßen des Bindegewebes ins Epithel eingedrungen sind. Das seröse und celluläre Exsudat trägt das seine nicht nur zu der Unordnung bei, die vielfach in aufdringlicher Weise in den verdickten Epithelstellen herrscht, sondern auch zu der Verdickung und Verbreiterung selbst, zu der Vergrößerung des Tiefendurchmessers in den erkrankten Epithelanteilen. Jadassohn scheint geneigt zu sein, alle die Veränderungen, die sich im Epithel abspielen, auf die Exsudation zu beziehen: „Durch die starke seröse und eitrige Exsudation werden die Epithelzellen ödematös und trüb geschwellt, abgelöst, durcheinandergeworfen, von Eiterkörperchen überlagert, ihre Kerne quellen und zerfallen und bei niedrigen Epithelschichten kann das Bindegewebe geradezu freigelegt werden". Selbstverständlich, wenn ein Teil der Veränderungen auf die reaktive Exsudation zu beziehen ist, erhebt sich die Frage, ob nicht auch der andere Teil der Epithelveränderungen, die gesteigerte Proliferation, auf die Exsudation, auf die reaktiven Vorgänge im Bindegewebe zu beziehen seien. Man könnte daran denken, die gesteigerte Proliferation mit der aktiven Hyperämie in ursächliche Verbindung zu bringen. Die basalen Epithelien sind in ihrer Ernährung und damit, wenn auch nicht in ihrer Funktion, so doch in ihrer Funktionstüchtigkeit vom Verhalten des Gefäßsystesm abhängig. Aber auf daß eine Zelle ihre Germinationskraft betätige, dazu bedarf es nicht der guten Ernährung, bedarf es vielmehr zunächst des spezifischen germinativen Reizes. Die Ernährung für sich allein stellt keinen derartigen Reiz dar.

Es bleibt wohl nichts anderes übrig, als die gesteigerte Epithelzellenvermehrung und die konsekutive Verdickung des Epithels zu deuten im Sinne der primären Alteration und als die unmittelbare Wirkung der der Außenwelt entstammenden Krankheitsursache.

Die Gonokokken selbst sind es nicht, denen wir die Steigerung der Proliferation zuschreiben dürfen. Sie dringen in die basalen Epithelien so wenig ein wie in die anderen Zellen des Epithels. Sie finden sich in unseren Präparaten, abgesehen von den in Leukocyten eingeschlossenen Exemplaren, stets nur extracellulär, sei es auf der dem Lumen der Harnröhre zugekehrten Oberfläche der Zellen der obersten Epithelschicht, sei es in den Intercellularräumen zwischen den Epithelien der verschiedenen Schichten. Wenn anders die in den germinativen Elementen des Epithels vor sich gehenden Ereignisse mit den Gonokokken in irgendeiner Weise in ursächlichen Zusammenhang gebracht werden sollen, so kann dieser einzig und allein durch jene chemischen Stoffe



vermittelt werden, welche von den extracellulär gelagerten Gonokokken in Betätigung ihres Lebens abgegeben werden und mit dem Säftestrom, der Ernährungsflüssigkeit, in die basalen Zellen eindringen.

Unseres Erachtens haben wir es bei der Gonorrhöe mit einer gonotoxinbewirkten Vergiftung der germinativen Epithelien zu tun. Wir sind zu der Annahme berechtigt, daß das Gonotoxin mit einer besonderen Affinität zu den basalen Epithelien begabt in diese eindringt, mit chemischen Bestandteilen des Zellinhaltes in chemische Verbindung tritt und innerhalb des Zelleibes eine chemische Reaktion auslöst. Zu den generellen Eigenschaften der basalen germinativen Elemente des Harnröhrenepithels des Menschen gehört es, daß sie fähig sind, mit dem Gonotoxin in chemische Verbindung zu treten. In den histologischen Präparaten tritt uns die Tatsache des veränderten Biochemismus unter dem Bilde einer das physiologische Maß überschreitenden Zellneubildung entgegen. Die gonotoxinbewirkte Vergiftung äußert sich in einer mit Überproduktion einhergehenden Anregung der Lebensbetätigung der basalen germinativen Elemente des Epithels. Mit anderen Worten: Die in gonorrhoisch erkrankter Schleimhaut nachweisbare Epithelverdickung und die ihr zugrunde liegende Epithelzellneubildung ist bedingt durch den germinativen Reiz des Gonotoxins. Der Angriffspunkt oder einer der Angriffspunkte des pathogenen Prinzips, des Gonotoxins, ist in den germinativen Elementen des Epithels gelegen. Seine germinative Reizwirkung entfaltet das Gonotoxin sowohl im geschichteten Pflasterepithel wie im Zylinderepithel; sie erstreckt sich in der gleichen Weise auf die Ektodermabkömmlinge im Orificum urethrae und in der Fossa navicularis wie auf die Entodermabkömmlinge, die nach B. Henneberg das Zylinderepithel der Harnröhrenschleimhaut aufbauen.

Ein Reiz, der eine Steigerung der Vitalität der Zellen bewirkt, kann das Zelleben auch schädigen, kann die Zellen töten, sei es, daß die Zellen aus irgendeinem Grunde für den Reiz in besonders hohem Grade empfindlich sind, sei es, daß der Reiz, z. B. im Falle hoher Konzentration des chemischen Agens, von besonderer Stärke ist. Basale Epithelien müssen durch das Gonotoxin auch getötet werden können. In unseren Krankheitsherden haben wir einen ausgesprochenen Zelltod im Stratum basale, der zu einer Entblößung des Bindegewebes geführt hätte, nicht gesehen. Wohl aber sehen wir Erscheinungen des Zelltodes und schwere Schädigungen des Zellebens in den Zellen oberhalb der basalen Schicht.

Erstreckt sich die Wirkung des Gonotoxin auch auf die Epithelien oberhalb der basalen Schicht?

Wir haben hier zu unterscheiden:

1. die vor der Infektion vorhandenen Tochterzellen der nicht vergifteten Mutterzellen an der Basis des Epithels,



2. die Tochterzellen der vergifteten basalen Epithelien.

Von besonderer Wichtigkeit erscheint mir die Frage, wie es sich mit den das Harnröhrenlumen auskleidenden Zylinderzellen der Pars cavernosa verhält, die vor der Infektion von nicht vergifteten Mutterzellen geboren worden sind, nach der Infektion an ihrer dem Harnröhrenlumen zugekehrten Oberfläche von Gonokokken überzogen werden und dem Einfluß des Gonotoxins am stärksten ausgesetzt zu sein scheinen. Werden die Zylinderzellen der Pars cavernosa vom Gonotoxin angegriffen und in ihrem Biochemismus durch das Gonotoxin verändert?

Der germinative Reiz des Gonotoxins, der sich in den Zellen der Basalschicht geltend macht, kommt für die Zylinderzellen so wenig in Betracht wie für die verhornten oder in einem Zustand der Verhornung begriffenen Zellen an der Oberfläche des Pflasterepithels in der Fossa navicularis und im Orificium. Weder diese Zellen noch die Zylinderzellen sind vermehrungsfähig. In Betracht kommt einzig und allein die zellschädigende und zelltötende Wirkung des Gonotoxins. In unseren Präparaten ist von einer derartigen Wirkung des Gonotoxins weder im Bereich des geschichteten Pflasterepithels noch im Bereich des Zylinderepithels irgend etwas zu sehen.

Im Bereich des Pflasterepithels ist die oberste Schicht entweder in Verlust geraten, in toto oder partiell, oder sie ist erhalten geblieben, und zwar in einem üppigeren Zustande als es der Norm entspricht, das Bild einer mehr oder weniger dicken parakeratotischen Hornschicht darstellend. Für die Abstoßung der obersten Schicht kann verantwortlich gemacht werden die kurz vor dem Tode des Patienten erfolgte Einführung eines Katheter oder aber die auf der Epithelproliferation beruhende krankhaft gesteigerte Desquamation,

Im Bereich des Zylinderepithels haben wir hinsichtlich des Verhaltens der Zylinderzellen zweierlei Krankheitsherde zu unterscheiden, jene Krankheitsherde, in welchen neben der Proliferation weitgehende Desorganisation und Destruktion des Epithels vorhanden und ein mehr oder weniger tiefgreifender Substanzverlust zustande gekommen ist, und solche Krankheitsherde, in welchen nichts anderes vorliegt als die Epithelverdickung; das Zylinderepithel in ihnen ist unversehrt. Abgesehen von den Einwirkungen der Wanderzellen, die sich zwischen den Zylinderzellen aus dem Epithel ins Lumen der Harnröhre durchdrängen, sind krankhafte Veränderungen an den Zellen der Zylinderschicht nicht zu erkennen. Besonders auffallend ist die Intaktheit der Zylinderzellen dort, wo die die Verdickung bedingenden im Überschuß vorhandenen Zellen unterhalb der Zylinderzellenschicht durch ihre ungeordnete Lagerung, durch die Quellung und Vergrößerung mehr oder weniger zahlreicher Exemplare von vornherein auf das

Krankhafte der Mehrschichtigkeit dieser Epithelstellen hinweisen, abgesehen von der begleitenden Erkrankung des Bindegewebes. Allerdings, ob diese unversehrt aussehenden Zylinderzellen noch die alten, von unvergifteten Basalzellen produzierten Zylinderzellen sind, oder ob sie der krankhaften Proliferation entstammen, läßt sich nicht entscheiden. Aber die Tatsache besteht zu Recht, daß, wo immer die Zylinderzellenschicht erhalten geblieben ist, sei es daß unter ihr nur die eine basale oder mehrere neugebildete Zellagen gelegen sind, nirgends, nicht an einer einzigen Stelle an den Zylinderzellen Erscheinungen wahrzunehmen sind, welche auf eine zellschädigende oder zelltötende Wirkung des Gonotoxins zurückgeführt werden könnten.

Erscheinungen schwerer Zellschädigung und des Zelltodes finden sich ausschließlich in den durch Epithelverlust ausgezeichneten Krankheitsherden, und zwar an solchen Zellen oberhalb der Basalschicht, die mit Sicherheit der krankhaften Proliferation ihr Dasein verdanken. Man könnte daran denken, daß sie, gewissermaßen illegitimer Herkunft, vergifteten Zellen entstammend, den Keim des Todes in sich tragend, unfähig ein regelrechtes Epithel aufzubauen, dem Tode verfallen, bevor sie dazu gelangen, sich, wie sie sollten, zu Zylinderzellen zu entwickeln, sei es, daß sie dem Ansturm des ins Epithel eindringenden Exsudates erliegen, sei es, daß wir den Tod auf eine besonders große Menge des Gonotoxins bzw. der Gonokokken zurückführen dürfen. Mit der Möglichkeit, daß das Gonotoxin für ihren Tod verantwortlich zu machen ist, haben wir zu rechnen. Aber die zu Zylinderzellen ausgereiften Tochterzellen der germinativen Epithelien scheinen mir dem Gonotoxin nicht zugänglich zu sein.

Die auf gonotoxinbewirkter Vergiftung der germinativen Epithelien beruhende Epithelerkrankung geht einher mit Veränderungen im Bindegewebe, von denen man zunächst annehmen möchte, daß sie rein reaktiver Natur seien. Wir finden Erweiterung und strotzende Erfüllung der Capillaren und kleinsten Arterien, seröse und celluläre Exsudation.

Aber der größte Teil der Exsudatzellen in unserem Falle besteht nicht aus Eiterzellen sondern aus Plasmazellen! Plasmazellen sieht man überall auf den ersten Blick, die neutrophilen polynucleären Leukocyten muß man mühsam suchen. Erinnern wir uns der Massenhaftigkeit der Plasmazellen in den Krankheitsherden der weiblichen Gonorrhöe, die Schridde beschrieben hat!

Erstreckt sich die unmittelbare Wirkung des Gonotoxins auch auf bindegewebige Elemente? Dringt von den im Epithel gelegenen Gonokokken Gonotoxin durch die Basalschicht hindurch ins Bindegewebe?

Die Anwesenheit der Plasmazellen auf jene chemotaktischen Vorgänge zu beziehen, welche die Erweiterung und Füllung der Blutgefäße, die Extravasation des Serums und der weißen Blutkörperchen, ihre



Anlockung in die Stätte der primären Alteration zur Folge haben, ist nicht angängig. Es wäre unverständlich, warum der eine Teil der Lymphocyten von diesen Stoffen angegriffen wird, der andere Teil nicht. Sollte nicht auch das Gonotoxin zu jenen Stoffen gehören, welche Lymphocyten in Plasmazellen zu verwandeln imstande sind?

Sprechen ja doch auch manche Erscheinungen im Bilde der chronischen Gonorrhöe, Veränderungen des Bindegewebes, die unmöglich auf die Vorgänge der Hyperämie und Exsudation bezogen werden können, vielmehr als essentielle Krankheitserscheinungen unmittelbar auf die spezifische Noxe zurückzuführen und im Sinne der primären Alteration zu deuten sind, dafür, daß tatsächlich bindegewebige Elemente der biochemischen Wirkung des Gonotoxins zugänglich sind, gleichgültig, ob die Gonokokken selbst ins Bindegewebe eindringen oder nicht.

Dem desquamativen Katarrh der gonorrhoisch infizierten Harnröhrenschleimhaut in unserem Falle einer 5—6 Wochen alten, therapeutisch nicht beeinflußten Gonorrhöe liegt eine durch das Gonotoxin verursachte, mit aktiver Hyperämie, seröser und vorzugsweiser lymphocytärer Exsudation und mit gonotoxinbewirkter Entstehung zahlreicher Plasmazellen einhergehende Proliferation der germinativen Epithelien zugrunde.

(Aus der Universitäts-Hautklinik Bern [damaliger Direktor: Prof. Dr. Jadassohn].)

Beitrag zur Kenntnis der Hautleishmaniose.

Von

Dr. **Max Jeßner,**

jetzt Oberarzt der Universitäts-Hautklinik Breslau.

Mit 3 Textabbildungen.

Die Leishmaniose der Haut wurde bis zum Kriege bei uns nur in vereinzelten, aus dem Orient stammenden Fällen beobachtet. Man hätte annehmen dürfen, daß durch die Entsendung einer immerhin nicht unbeträchtlichen Truppenmacht der Mittelmächte nach der Türkei eine größere Zahl nach Europa eingeschleppter Orientbeulen zur Beobachtung kommen würde. Dies ist anscheinend nicht der Fall. Es sind zwar Fälle aus Österreich und Deutschland beschrieben worden, doch eben nur einige wenige. Ob wirklich so wenig Infektionen vorgekommen sind, oder ob sie nur nicht richtig diagnostiziert wurden, wird sich kaum mehr feststellen lassen. Man könnte sich auch sehr gut vorstellen, daß die Betroffenen bei der absoluten Schmerzlosigkeit der Beulen und ihrer regelmäßigen spontanen Heilung gar nicht erst ärztliche Hilfe aufgesucht haben. Jetzt ist wohl mehr als die Zeit der gewöhnlichen Inkubation verstrichen, so daß vom klinisch-praktischen Standpunkte aus eine Besprechung der Hautleishmaniose kaum mehr notwendig erscheint. Hingegen beansprucht die Erkrankung in allgemein-pathologischer Beziehung unser Interesse.

Wir hatten vor dem Kriege an der Berner Hautklinik Gelegenheit, einen Fall von Orientbeule längere Zeit zu beobachten. Sowohl der von der Norm abweichende Verlauf der Erkrankung, die angestellten Übertragungsversuche auf Tiere sowie der histologische Befund rechtfertigen seine aus äußeren Gründen verspätete Veröffentlichung. Die Krankengeschichte ist folgende:

Johanna H. wird am 20. V. 1912 in die Klinik aufgenommen. Familienanamnese o. B. Ein Bruder starb an Tuberkulose. Früher war sie stets gesund bis auf ein Magengeschwür vor 8 Jahren. Im August 1911 bemerkte sie in Kairo einen roten Fleck unterhalb des linken Auges, der sich allmählich vergrößerte. Im November trat ein ebensolcher Fleck an der Oberlippe auf, der ebenfalls langsam größer wurde und ulcerierte. Sie wurde bis zur Aufnahme mit feuchten Verbänden behandelt. Schmerzen hat sie nie gehabt.

Status: Große kräftige Frau. Innere Organe o. B., Urin frei von Zucker und Eiweiß.

Haut: Alte Narbe von Verbrennung am rechten Unterschenkel, 2 Noduli cutanei am rechten Oberarm.

Gesicht: Unterhalb des linken Auges befindet sich ein unscharf begrenzter, livid-rötlicher, mäßig geschwollener, ca. dreimarkstückgroßer Erkrankungsherd, dessen erhabenste Stelle mit einem länglichen ca. 2 cm langen und $^3/_4$ cm breiten Schorf bedeckt ist. Nach dem Rande hin sind in der blasserrötlichen Partie ca. 10 linsengroße, bräunlichrote, leicht erhabene Efflorescenzen eingelagert. Das linke untere Augenlid ist gerötet und geschwollen (Abb. 1). Die ganze Affektion ist mäßig weich, läßt jedoch den Sondenknopf nicht leicht eindringen. Bei Diaskopie bleibt ein bräunlicher Ton zurück, der, besonders an den ausgesprengten Stellen, typisch apfelgeleeartig ist. An der Oberlippe findet sich, auf die Schleimhaut übergehend, eine ca. zwanzigpfennigstückgroße erodierte Stelle, die schmierig belegte Granulationen zeigt. Der Rand ist weich. Die Drüsen der Submaxillargegend sind nur wenig geschwollen. Es besteht keinerlei Schmerzhaftigkeit. WaR.: negativ.

Die Erkrankung wird für einen Lupus vulgaris gehalten, es werden Tuberkulinreaktionen angestellt. Doch ergeben Pirquet und Moro (an gesunder Haut und in loco morbi) negatives Resultat. Nunmehr wird die Diagnose Lupus fallen gelassen, und am 28. V. einer der kleinen ausgesprengten Herde ausgestanzt (Präp. 2) und eingelegt.

4. VI. 1912. Abheben der Kruste und Ausstreichen des darunter befindlichen Eiters. Färbung nach Giemsa. Es werden außerordentlich reichliche Leishmanien gefunden. Beim Abreißen der Kruste bleibt an der Unterseite gelblich-sulziges Gewebe hängen. Einlegen zur mikroskopischen Untersuchung (Präp. 1). Von dem eitrigen Belag der Oberlippe werden ebenfalls Ausstriche gemacht und nach Giemsa gefärbt. In ihnen nicht so zahlreiche Leishmanien.

10. VI. 1912. Einer der ausgesprengten Herde wird ausgekratzt. Es werden Ausstrichpräparate gemacht und wenige Leishmanien gefunden.

14. VI. 1912. Es werden wieder von dem Eiter unter der frisch gebildeten Borke des Hauptherdes Ausstrichpräparate gemacht. Diesmal finden sich nur sehr wenige Leishmanien darin, wie auch in den heutigen Präparaten von der Lippe. Namentlich kaum solche, die intramegalocytär liegen.

11. VII. 1912. Pat. wird entlassen. Im ganzen haben sich während ihres Klinikaufenthaltes die Krankheitsherde nur wenig verändert. Die anfangs bestehende große Kruste ist jetzt abgestoßen; an ihrer Stelle eine rosarote, etwas eingezogene Partie. Die ausgesprengten Herde sind etwas blasser geworden. Die Lippenaffektion hat sich etwas verkleinert, ist aber noch immer eitrig belegt. Das untere Augenlid ist fast völlig abgeschwollen. Die Submaxillardrüsen haben sich nicht verändert.

17. VII. 1912. Der Rand des Herdes an der Wange ist wieder mehr gerötet als am 11. VII. und sieht, besonders am unteren Augenlid, etwas sulzig aus. Es werden Ausstrichpräparate gemacht. Wenig Leishmanien.

24. VII. 1912. Ein Stückchen wird ausgekratzt und beim Verf. in eine Hauttasche am linken Unterarm gebracht. (Nicht angegangen.) Sonst Befund der gleiche.

24. VIII. 1912. Alle Stellen sind jetzt zurückgegangen.

11. IX. 1912. Affektion an der Oberlippe ist fast verheilt. An der Wange weiter Besserung.

25. X. 1912. Lippenaffektion geheilt, zarte flache Narbe. An der Wange weiter Besserung. Hier wird eine der ausgesprengten Stellen ausgestanzt. In



den Ausstrichpräparaten keine sicheren Leishmanien. In den Schnittpräparaten sehr wenige (Präp. 3).

17. IV. 1913. Makroskopisch geheilt. Alles fein vernarbt.

6. III. 1914. Pat. kommt mit einem Rezidiv an der Wange wieder (siehe Abb. 1 ×). Dasselbe sitzt neben der früheren großen Stelle, ist ca. kleinfingernagelgroß, ziemlich weich. Der Rand ist blaurötlich verfärbt, etwas eleviert, die Mitte in geringem Grade eingezogen. Beim Herausheben sieht das Gewebe wieder gelblich-sulzig aus. In den Ausstrichpräparaten werden sehr wenig Leishmanien gefunden, desgleichen im Schnittpräparat.

17. IV. 1914. Auskratzen eines Gewebsstückes zu Tierimpfungen. Sonst Status idem.

Pat. entzieht sich weiterer Beobachtung.



Abb. 1.

Histologie.

Präparat 1. Hauptherd, exc. 4. VI. 1912.

Das Epithel ist verdünnt, an einzelnen Stellen Parakeratose und Krustenbildung. Die Retezapfen sind, soweit vorhanden, verschmälert. An einigen Stellen atypische Epithelwucherung. Dicht unter dem Epithel beginnt ein Granulationsgewebe, das zum größten Teil aus großen Zellen mit ovalem oder rundlichem Kern besteht. An einzelnen dieser Zellen sieht man im Protoplasma schwach oder gar nicht gefärbte Stellen, die den Eindruck von Vakuolen machen. Die Zellen liegen im allgemeinen unregelmäßig durcheinander, zwischen ihnen relativ wenig lange Spindelzellen, vereinzelte polynucleäre Leukocyten und ziemlich reichlich Plasmazellen. Unregelmäßig verstreut finden sich einzelne scharf konturierte, rundliche, bei van Gieson-Färbung intensiv ockergelbe Gebilde, teils ganz homogen von der Größe von Lymphocyten, teils — etwa dreimal so groß — in Kugelform. Letztere sind septiert und weisen in ihrem Inneren mitunter körnelige Massen auf, die sich wie das Chromatin färben und als pyknotische Kerne gedeutet werden können. An einer kleinen Stelle des Präparats sieht man eine Anzahl von Riesenzellen, deren Protoplasma zum Teil homogen, zum Teil leicht wabig strukturiert ist, meistens mit randständigen Kernen, aber auch andere, in denen die Kerne unregelmäßig verstreut sind. Dort, wo die Riesenzellen gehäuft erscheinen, sind weniger und blasse Kerne zu sehen, so daß das Ganze den Eindruck tuberkuloider Struktur macht.

Im eben beschriebenen Granulationsgewebe zeigen sich zahllose ca. 1 μ große Körperchen (Leishmanien), die sich wie das Chromatin, aber intensiver als dieses färben. Bei sehr starker Vergrößerung (Okular 12 Apochromat) und sehr guter

Beleuchtung kann man an vielen von ihnen eine Hülle, einen großen und einen kleinen Kern unterscheiden. Sie liegen in ihrer größten Mehrzahl in den oben erwähnten großen Zellen, doch auch in Bindegewebszellen und frei im Gewebe. Im Oberflächenepithel sind sie im allgemeinen nicht nachweisbar, doch finden sie sich an vereinzelten Stellen in kleinen Häufchen im Epithel der Retezapfen und in der parakeratotischen Hornschicht. Während im übrigen Präparat die Leishmanien enorm zahlreich sind, sind an der oben beschriebenen, Riesenzellen aufweisenden Stelle mit tuberkuloider Struktur diese im Zentrum gar nicht und in der Peripherie nur ganz vereinzelt vorhanden.

Die elastischen Fasern sind zum größten Teil zerstört; wo noch Reste sichtbar sind, sind sie verklumpt.

Präparat 2. Ausgesprengtes bräunliches Knötchen, exc. 28. V. 1912.

Epithel dünn, Retezapfen verschwunden. An einigen Stellen Parakeratose. Dicht unter dem Epithel beginnt ein Granulationsgewebe, im großen und ganzen der gleichen Art wie im Präparat 1. Doch werden nur ganz vereinzelte Riesenzellen und nirgends tuberkuloide Struktur gefunden. Die ockergelben Gebilde sind so spärlich, daß man sie nur nach langem Suchen findet. Leishmanien sind nur in sehr geringer Zahl vorhanden.

Präparat 3. Ausgesprengtes bräunliches Knötchen, exc. 25. X. 1912.

Epithel dünn, dicht darunter beginnt ein im ganzen ziemlich scharf abgesetztes Granulationsgewebe, das in seiner oberen Hälfte aus lymphocytären Elementen und Plasmazellen besteht. Eingestreut finden sich epithelioide Zellen, die stellenweise in Gruppen beieinanderliegen und ein sehr feinkörniges Protoplasma aufweisen. Etwa die untere Hälfte des Präparats nimmt ein deutlich begrenzter Herd ein, der ausgesprochen tuberkuloide Struktur zeigt und mehrere sehr große Riesenzellen mit im wesentlichen randständigen Kernen, feingranuliertem Protoplasma und Vakuolenbildung beherbergt. Daneben sehr zahlreiche Epithelioidzellen mit analogem Protoplasma. Leishmanien werden nur im uncharakteristischen Granulationsgewebe und auch hier nur sehr spärlich gefunden.

Tierversuche.

a) Hunde.

19. VI. 1912. 2 Hunde (1 u. 2) werden an Nase und Augenbrauengegend mit dem ausgekratzten sulzigen Gewebe des Hauptherdes der Pat. H. in Hauttaschen geimpft. In den Ausstrichpräparaten des Impfmaterials wenig Leishmanien, ziemlich viel Kokken. Die Hunde werden $3^1/_2$ Monate beobachtet, dann nicht mehr.

2. XI. 12. Bei Hund 1 wird an der linken Augenbraue ein ca. haselnußgroßer, leicht ulcerierter Knoten bemerkt. Leishmanien im Ausstrich positiv. Ebensolche Knoten werden bei Hund 2 am oberen linken Augenlid und an der Nase gefunden. Leishmanien auch hier positiv.

Mitte Dezember 1912. Bei beiden Hunden alles vernarbt.

29. IV. 1913. Hund 1 wird mit Beulenmaterial des am 28. IV. gestorbenen Affen (s. u.) an der Nase und in der Augenbrauengegend reinokuliert. Nicht angegangen.

b) Affen[1]).

25. VI. 1912. 2 Makaken (1 u. 2) werden an Nase und Augenbrauen mit ausgekratztem Gewebe (im Ausstrichpräparat wenig Leishmanien) des Hauptherdes der Pat. H. in Hauttaschen geimpft.

Die Affen werden 6 Monate beobachtet, dann nicht mehr.

[1]) Für die Erlaubnis, die Affen im Hygienischen Institut Bern impfen und halten zu dürfen, bin ich Herrn Geheimrat Kolle zu großem Danke verpflichtet.



14. III. 1913. Bei Affe 2 werden heute an der Nase 2 ca. erbsengroße Knoten bemerkt (siehe Abb. 2). In Ausstrich- und Schnittpräparaten des ausgekratzten Gewebes Leishmanien positiv. Bei Affe 1 Impfung nicht angegangen.

29. IV. 1913. Affe 2 starb letzte Nacht. Bei der Sektion: Ausgedehnte Tuberkulose der Lungen.

c) Meerschweinchen.

6. III. 1914. Ein Meerschweinchen (110) wird mit dem ausgekratzten Material der Pat. H. (Rezidiv) in Nasenhauttasche geimpft.

3. IV. 1914. Es starb letzte Nacht. An der Inokulationsstelle ist von außen nichts Besonderes zu sehen. Beim Abpräparieren der Haut findet sich an der Innenseite der Impfstelle ein flaches Knötchen von ca. 2 mm Durchmesser. In den Schnittpräparaten nicht viele aber sichere Leishmanien.



Abb. 2.

17. IV. 1914. 3 Meerschweinchen (18, 19, 20) werden mit ausgekratztem Material der Pat. H. (Rezidiv) in Nasen- rsp. Augenbrauenhauttaschen geimpft.

22. VI. 1914. Bei Meerschweinchen 20 wird heute ein ca. linsengroßer, ziemlich harter Tumor an der Impfstelle der Augenbraue bemerkt.

10. VII. 1914. Der Tumor hat sich nicht viel verändert, ist nicht gewachsen, aber härter geworden. Er wird excidiert. In den Schnittpräparaten spärlich Leishmanien.

d) Weiße Mäuse.

17. IV. 1914. 2 Mäuse werden mit dem ausgekratzten Material der Pat. H. (Rezidiv) in Hauttaschen an der Nase geimpft.



Abb. 3.

6. V. 1914. Bei einer der inokulierten Mäuse wird an der Nase ein ca. linsengroßer, ziemlich weicher Knoten bemerkt (siehe Abb. 3). Er wird abge-

tragen und zeigt in seinem Innern neben der sulzigen Tumormasse eine minimale Menge eitriger Flüssigkeit. In den Ausstrichpräparaten werden sehr spärliche Leishmanien gefunden, desgleichen etwas reichlicher in den Schnittpräparaten.

Es handelt sich also um eine aus Ägypten in die Schweiz eingeschleppte Hautleishmaniose. Klinisch ist der Fall in mehrfacher Hinsicht interessant. Erstens bezüglich des Aussehens des Erkrankungsherdes. Er glich so vollkommen einem Lupus vulgaris, daß wir dieser Diagnose anfangs völlig sicher waren. Erst der negative Ausfall aller Tuberkulinreaktionen machte uns stutzig und ließ uns systematisch nach anderem suchen. Die Differentialdiagnose zwischen Hauttuberkulose und -leishmaniose war also auch in diesem Falle klinisch nicht zu stellen, was schon früher von mehreren Autoren betont wurde. Dann ist die Zeit des Bestehens dieser Orientbeule eine auffallend lange. Die Krankheit begann im August 1911, bestand demnach bei dem Eintritt der Patientin in die Klinik schon 9 Monate. Wenn man die Inkubationszeit, die nach Laveran 15 Tage bis 7 Monate, im Durchschnitt 2 Monate beträgt, hinzurechnet, war also schon fast 1 Jahr seit der Infektion verstrichen. Und doch war von einer Vernarbungstendenz anscheinend noch keine Rede. Erst nach $1^3/_4$ Jahr war sie (ohne Behandlung!) makroskopisch geheilt. Diese, die Norm erheblich überschreitende Dauer der Erkrankung (Jahresbeule!) ist schon wiederholt beobachtet worden; und zwar gerade bei solchen Formen wie bei der unsrigen, charakterisiert durch einen größeren Herd in der Mitte und kleinere ausgesprengte in der Peripherie. I. A. Villemin (zit. nach v. Schrötter) gibt für derartige Fälle selbst 2jährige und längere Dauer an.

Eine besondere Hervorhebung verdient weiterhin die Lokalisation auf der Lippenschleimhaut. Sie muß wohl ganz außerordentlich selten sein. Während bei der amerikanischen Hautleishmaniose (Buba, Espundia) die Schleimhäute der Nase und des Mundes fast stets — und zwar primär — befallen werden, konnte Laveran, der sicherlich beste Kenner der Leishmaniosen, im ganzen 6 Fälle (1 Cardamatis und Melissidis, 3 Lavaca, 1 Pulvirenti, 1 Christopherson) zusammenstellen, in denen Orientbeulen, die unmittelbar neben Nase oder Mund saßen, fortschreitend auf die Schleimhäute dieser Ostien übergriffen. Nur eine einzige Beobachtung (Castellani und Chalmers) ist publiziert worden, in der als Orientbeule angesehene Erkrankungen nur auf der Mundschleimhaut, ohne Befallensein der Haut, lokalisiert waren. Wenn man bedenkt, wie umfangreich die Literatur über Orientbeulen ist, und welch riesiges Material von den einzelnen Autoren beobachtet wurde, so ist diese Zahl wirklich eine fast verschwindende.

Endlich wäre von klinisch Auffallendem das Rezidiv zu erwähnen. Hierauf muß ich etwas näher eingehen. Die Immunitätsverhält-



nisse sind beim Menschen noch nicht völlig geklärt. Daß durch Überstehen der Erkrankung eine gewisse Immunität erworben wird, ist sicher, doch kommen nicht allzu selten Ausnahmen, selbst dreimalige Infektionen (Flu) vor. Nur in einzelnen Gegenden des Orients gehört eine zweite Erkrankung zu den größten Seltenheiten. Aus dieser Tatsache ziehen, wie immer wieder angeführt wird, die Juden von Bagdad seit langen Zeiten praktischen Nutzen, indem sie ihre Kinder in frühem Alter an den Füßen impfen, um hierdurch das Ergriffenwerden des Gesichts und die dort besonders störenden Narben zu verhindern. Diese Immunität tritt jedoch erst ein, wenn die erste Beule völlig verheilt ist. Während der Zeit des Bestehens scheint sogar eine Art Sensibilisierung der Haut für Neuinfektionen stattzuhaben. Rezidive in loco morbi, ohne die Möglichkeit einer neuen Ansteckung, sind, soweit ich die Literatur übersehe, bisher nicht beobachtet worden. Das wäre ja an und für sich erklärlich, da die allergrößte Zahl der Orientbeulen in Ländern beobachtet wurde, in denen die Leishmaniose endemisch ist, in denen daher bei einem Rezidiv die Möglichkeit einer Neuinfektion nicht auszuschließen war. Unter einem Rezidiv sollte man aber doch das Wiederausbrechen einer Erkrankung nach anscheinender Heilung verstehen, ohne daß von neuem Virus in den Körper eingedrungen ist. In dieser Hinsicht sind die Angaben früherer Autoren nicht sehr bestimmt. Bettmann und v. Wasielewski sagen ganz allgemein: „Rezidive und Reinfektionen sind aus den meisten Ländern beschrieben worden, in denen die Orientbeule vorkommt.“ Sie unterscheiden also wohl Rezidive und Reinfektionen, führen aber nichts Genaueres hierüber an. Und die Differenzierung beider in den mit Leishmaniose endemisch heimgesuchten Gegenden wird ja auch, wie gesagt, kaum möglich sein. Laveran scheint überhaupt unter Rezidiven und Neuinfektionen das Gleiche zu verstehen, da er in dem betr. Kapitel seines Buches offenbar beide Ausdrücke für denselben Vorgang gebraucht. In unserem Falle konnten wir nun ein echtes Rezidiv beobachten. Die Patientin hatte in der Schweiz keine Gelegenheit, sich neu zu infizieren, und doch trat fast ein Jahr nach anscheinender Heilung im Bereiche des früheren Erkrankungsherdes eine neue Orientbeule auf. Erklären könnte man sich diesen Vorgang nicht allzu schwer. Man müßte annehmen, daß bei der ersten Vernarbung der Beule ein parasitenhaltiger Herd zurückblieb, der anfangs durch die eingetretene, aber nicht vollständige Immunität niedergehalten wurde. Diese wurde im Laufe des folgenden Jahres allmählich schwächer und schließlich so gering, daß sie nicht mehr die Kraft hatte, eine Vermehrung der „ruhenden“ Leishmanien und damit das Auftreten einer neuen Beule zu verhindern. Ähnliches wird ja bei Lues, Tuberkulose und Typhus beobachtet.



Die Beschreibung der 3 histologischen Präparate ist mit Absicht nicht sehr ausführlich. Es liegen über die Art des Granulationsgewebes, dessen Zellarten, über die Verteilung der Parasiten in ihnen, über das Vorkommen atypischer Epithelwucherungen schon so viele genaue Untersuchungen vor (Riehl, Leloir, Kuhn, Wright, Jeanselme Poncet, Ullmann, Nattan-Larrier, Bettmann und v. Wasielewski, James, Herxheimer und Bornemann u. a. m.), daß es überflüssig erscheint, nochmals alles anzuführen. Bemerkenswert sind nur die mit Pikrinsäure ockergelben Gebilde, die als Russelsche Körperchen zu deuten sind. Auffallend ist ferner der sehr spärliche Parasitenbefund im Präparat 2, das etwa zu gleicher Zeit wie das von Leishmanien strotzende Präparat 1 excidiert wurde. Es ist eins der um den Hauptherd angeordneten lupoiden Knötchen. Zur Erklärung dieses sehr auffallenden Unterschiedes muß man unzweifelhaft auf Änderungen in der Reaktionsfähigkeit der Haut gegenüber den Erregern rekurrieren, wie sie Jadassohn zuerst für die korymbiformen (Bomben-) Syphilide und für die analogen Formen des Lichen ruber, Inga Saeves für die der Trichophytie geltend gemacht hat. Dabei ist es gleichgültig, ob man an eine lymphogene oder durch ektogene Autoinokulation bedingte Entstehung denkt. Auf Grund der lokalen Immunisierung, oder besser Allergiesierung, in der Umgebung eines ersten Krankheitsherdes bleiben die ausgesprengten Herde in ihrer Entwickelung zurück. Wir wissen nun freilich bei den erwähnten Krankheiten nichts von dem zahlenmäßigen Verhältnis der Erreger in Haupt- und Nebenherden. A priori müßte man eigentlich annehmen, daß in dem Hauptherd die Immunisierungserscheinungen am höchsten ausgebildet, und dementsprechend Erreger am spärlichsten sind oder auch wirklich früh zugrunde gehen. Dafür würde bei der Lues die Tatsache anzuführen sein, daß die zentralen Herde sich meist schon in der Involution befinden, wenn die peripheren frisch entstanden sind. Dies würde also unserem Befunde widersprechen. Daß es aber im Prinzip so sein kann, zeigt die Analogie mit Lewandowskys Untersuchungen bei Tiertuberkulose. Die Bacillen in den ursprünglich infizierten Stellen halten sich (wenn auch bekanntlich in geringer Zahl), während sie in den Reinokulationsstellen zugrunde gehen (Kochscher Versuch). In Analogie damit könnten wir die peripheren Beulen als gewissermaßen abortiv verlaufende auffassen. Dabei muß allerdings betont werden, daß auch Lewandowsky die Ursache für die Differenz zwischen Erst- und Superinfektionsstellen nicht feststellen konnte.

Allgemein-pathologisch von besonderem Interesse ist nun der Vergleich der Präparate 2 und 3. Es sind dies beides ausgesprengte lupoide Knötchen, das eine (Präp. 2) am 28. V. 1912, das zweite (Präp. 3) am



25. X. 1912, also 5 Monate später, ausgestanzt. Klinisch war der spätere Verlauf der etwa 10 Knötchen, die den Hauptherd umgaben, ganz der gleiche, so daß man annehmen darf, daß sich auch das Knötchen, das das Präparat 2 ergab, ebenso wie das des Präparat 3 und die anderen entwickelt hätte. Während wir nun im Präparat 2 nur banales Granulationsgewebe sehen, ist Präparat 3 typisch tuberkuloid. Kyrle hat zuerst in seinem Referat „Über die tuberkuloiden Gewebsstrukturen der Haut" darauf hingewiesen, daß ganz wie bei den anderen infektiösen Granulomen, der Lues, Tuberkulose und Lepra, so auch bei der Orientbeule „die tuberkuloide Gewebsstruktur im selben Verhältnis die banale Entzündung ablöste, als die Leishmanien im Gewebe weniger wurden". Seine dortigen Ausführungen entheben mich der Notwendigkeit, darauf einzugehen, wie sich allmählich immer mehr die Erkenntnis Bahn brach, daß die tuberkuloide Struktur ganz allgemein als allergische Gewebsreaktion gegen alle bekannten Erreger oder deren Toxine aufzufassen ist. Da, wie auch aus meinen Beobachtungen hervorgeht, die Immunitäts- resp. Allergieverhältnisse eine wesentliche Rolle bei der Orientbeule spielen, und der Prozeß chronisch verläuft, wird man also auch für sie den Satz Lewandowskys bestätigt finden: „Wo Bakterien unter der Einwirkung von Antikörpern langsam zerfallen, wo Bakterieneiweiß durch ihre Tätigkeit abgebaut wird, da entstehen Tuberkel und tuberkuloide Strukturen." Der Vergleich der Präparate 2 und 3 ist ein weiterer Beweis für dieses biologische Gesetz, das erst damit, da die Klassifizierung der Spirochäten ja noch umstritten ist, auch für Protozoenerkrankungen der Haut Gültigkeit bekommen hat.

Ich komme jetzt zu den Tierversuchen. Seit es Nicolle und Manceau gelang, Affen und Hunde mit Leishmania tropica zu infizieren, und Orientbeulen, klinisch und histologisch ganz analog denen der Menschen, hervorzurufen, sind sehr zahlreiche tierexperimentelle Untersuchungen — besonders von Laveran — gefolgt. Verlauf und Dauer der Erkrankung, Immunitätsverhältnisse wurden genau studiert, und alle möglichen Tiere auf ihre Empfänglichkeit für das Virus der Orientbeule geprüft. Hierbei erwies es sich, daß weder Hunde noch Affen durch Überstehen der Erkrankung gegen Reinfektionen immun werden. In fast allen angestellten Versuchen gelang es, nach Abheilen der ersten Beule die Tiere neu zu infizieren, doch fand man hierbei regelmäßig eine verkürzte Inkubationszeit, eine kürzere Dauer und eine geringere Entwickelung der Beulen. Weitere Reinfektionen ergaben immer abortivere Formen. Allgemeinerscheinungen wurden nie beobachtet. Es würde zu weit führen, die Impfversuche an anderen Tieren genauer zu beschreiben. Ich will nur wiedergeben, daß die Übertragung auf Katzen (?), Mäuse, Ratten, Siebenschläfer, Meerschweinchen und andere kleine Nagetiere teils mit Kulturen, teils mit Tumormasse gelang,



während sie bei Pferden, Eseln, Ziegen, Hammeln, Kaninchen, Eichhörnchen, Vögeln, Kaltblütern nicht glückte. Uns interessieren — mit Bezug auf unsere Tierversuche — die Impfungen an Meerschweinchen und Mäusen. Bei Meerschweinchen hatten Nicolle und Manceau (zit. nach Laveran) mit Injektionen von Leishmania-tropica-Kulturen in die Bauchhöhle bzw. in die Leber keinen Erfolg. Laveran gelang es zweimal (1914), mit zerriebenem Hodenmaterial einer mit Orientbeule infizierten Maus Haftung des Virus durch intratestikulare Impfung bei 2 Meerschweinchen zu erzielen. Er beschreibt seinen Versuch folgendermaßen:

Ein Meerschweinchen wird am 5. und 7. XI. mit dem zerriebenen Hodenmaterial einer mit Leishmania tropica infizierten Maus intratestikular (rechts) geimpft. Am 30. XI. wird der geimpfte Hoden, der nicht alteriert erscheint, punktiert. Im Punktat reichlich Leishmanien. Vom 5. XII. ab beginnt der rechte Hoden zu atrophieren. Er ist kleiner und weicher als der linke. Am 25. XII. wird das Tier getötet. Es wiegt 520 g. Der linke Hoden wiegt 1,5 g, der rechte nur 0,65 g. Er ist erheblich atrophiert und von weicherer Konsistenz. Die Farbe ist normal, keine Injektion der Gefäße. Im Ausstrichpräparat des rechten Hodens werden einzelne Leishmanien gefunden, im linken Hoden, in der Milz, in der Leber. im Knochenmark keine.

Die ersten Impfungen an Mäusen gelangen Gonder (1913). Er beobachtete bei intravenöser und intraperitonealer Injektion von Leishmania-tropica-Kulturen, die in physiologischer NaCl-Lösung aufgeschwemmt waren, nach 4 monatiger Inkubation Auftreibung des Leibes, starke Leber- und Milzschwellung. Im Punktat beider waren massenhaft Leishmanien. Bei 4 Mäusen traten dann an Pfoten, Ohren und Schwanz ödematöse Schwellungen auf, die ebenfalls überaus reichlich Leishmanien enthielten und z. T. wenige Tage darauf in Nekrose übergingen. Diese wurde allmählich so erheblich, daß Schwanz, Ohren, einmal ein Vorderbein völlig zerstört wurden. Mit cutaner oder subcutaner Einverleibung von Kulturen konnte er keine Infektion erzielen, wohl aber — allerdings ohne Hauterscheinungen — mit intraperitonealer und intravenöser Impfung von Leber- und Milzemulsionen infizierter Mäuse. Nur einmal gelang es ihm, durch subcutane Impfung solcher Emulsionen eine Orientbeule am Hinterfuß einer Maus hervorzurufen. Auch Row und Sergent erzielten durch intravenöse bzw. intraperitoneale Injektion von Kulturen Allgemeininfektion bei Mäusen, doch traten Hautveränderungen nicht auf. Nur Pavoni sah bei einer seiner ebenso infizierten Mäuse an der Haut Erscheinungen, wie sie Gonder beschrieben hatte. Laveran hat dann in größerem Umfange (1914) Versuche bei Mäusen angestellt. Seine Ergebnisse sind sehr interessant. Er fand, daß bei intraperitonealer Impfung mit Tropica-Kulturen oder Beulenmaterial nach einer Inkubationszeit von etwa 14 Tagen bis mehreren Monaten die Hoden und deren Umgebung anschwollen und sich indu-



rierten. Die Haut darüber wurde oft nekrotisch, ebenso der Schwanz. Zugleich wiesen eine oder mehrere Pfoten starkes Ödem auf. In Punktionsausstrichen der Hoden oder des Ödems der Pfoten fanden sich reichlich Leishmanien. Oft folgte eine Allgemeininfektion der Tiere. Laveran ging dann dazu über, die Mäuse direkt in die Hoden zu impfen, und erzielte die gleichen Erscheinungen nach erheblich kürzerer Inkubationszeit. Der Verlauf war verschieden. Meist starben die Mäuse, aber auch Spontanheilungen kamen vor. Solche Tiere waren dann regelmäßig leicht wieder zu infizieren. Demnach gibt es eine Immunität bei Mäusen nicht. Bei subcutanen Inokulationen entwickelten sich bei seinen Versuchen Ödeme der Impfstellen, Anschwellungen der regionären Lymphdrüsen, Beulen oder kleine Abscesse.

Zu unseren Übertragungen auf Affen und Hunde ist nicht viel zu bemerken. Daß die Zeit bis zum Auftreten der Beulen nicht genau festgestellt wurde, lag an den Beschreibungen der bis dahin veröffentlichten Versuche, in denen als längste Inkubationszeit bei Hunden ca. 80 Tage, bei Affen ca. 100 Tage angegeben war. Jedenfalls ist sie bei unseren Impfungen (Hunde länger als 3 Monate, Affen länger als 6 Monate) abnorm lang.

Impfungen an Meerschweinchen waren bisher nur Laveran gelungen. Ich habe seinen Versuch oben ausführlich wiedergegeben. Er ist sehr merkwürdig. Während sonst ausnahmslos die Leishmania tropica in den von ihr infizierten Organen Gewebsneubildung in Form von reichlichem Granulationsgewebe hervorruft, die sich auch äußerlich, wenigstens anfangs, durch Schwellung usw. manifestiert, ist es hier, anscheinend ohne vorhergehende Hypertrophie, zu einer Atrophie des geimpften Hodens auf etwa ein Drittel seines Volumens gekommen. Erklären wird man sich diesen Verlauf kaum können, wenngleich man auch in meinen Versuchen den Eindruck hat, daß das Meerschweinchen nicht gerade einen sehr geeigneten Nährboden für Leishmanien darstellt. Bei M. 100 war der Tumor so klein, daß eine Hervorwölbung der Haut nicht zu bemerken war. Daß das beim Abpräparieren der Haut entdeckte Knötchen noch das eingebrachte Impfmaterial war, ist wohl nicht anzunehmen, da zwischen der Inokulation und dem Tode des Tieres eine Zeit von 4 Wochen lag, die wohl zur Resorption genügt hätte. Mit mehr Berechtigung darf man supponieren, daß sich das Ganze noch im Stadium der Inkubation befand. Hierfür spricht der Verlauf bei M. 20, bei dem erst nach 8 Wochen ein Knötchen auftrat.

Daß die weiße Maus ein ausgezeichnetes Versuchstier für Hautleishmaniosen ist, ist jetzt, nach den Arbeiten Laverans, evident. Als ich die Mäuse damals inokulierte, lag nur die eine gelungene Übertragung Gonders vor (1913), nachdem noch 1912 Delanoe eine natürliche Immunität der weißen Mäuse gegen Leishmania tropica



angenommen hatte. Es erübrigt sich, mehr zu diesem Versuche zu sagen. Die beigegebene Photographie zeigt die entstandene Beule recht gut. Leider unterbrach der Krieg weitere Übertragungsversuche sowie auch die Beobachtung der noch geimpften Tiere.

Zusammenfassung.

1. Bei einer in die Schweiz eingeschleppten Orientbeule, bei der auch die Lippenschleimhaut befallen war, trat fast 1 Jahr nach makroskopischer Heilung ein Rezidiv in loco morbi auf.

2. Außer Verimpfungen auf Hunde und Affen, die nach auffallend langer Inkubation angingen, gelangen Übertragungen auf Meerschweinchen und eine Maus.

3. Histologisch konnte ein weiterer Beweis für die Richtigkeit der modernen Anschauung über die Entstehung der tuberkuloiden Struktur erbracht werden.

Nachtrag. Nach Fertigstellung dieser Arbeit bekam ich durch gütige Vermittlung von Herrn Geheimrat Jadassohn Kenntnis von einer Arbeit von Kyrle und Reenstjerna, die demnächst im Archiv für Dermatologie erscheinen wird. Die Verfasser weisen darin in sehr interessanten Versuchen an Affen das völlig gesetzmäßige Auftreten tuberkuloider Struktur bei Orientbeulen nach, worauf Kyrle schon in seinem oben erwähnten Referat hingewiesen hatte.

Literatur.

Ein sehr ausführliches Literaturverzeichnis (über 300 Literaturangaben) findet sich bei Laveran „Leishmanioses". Paris. Masson 1917. Ferner bei Martin Mayer im „Kolle-Wassermann", Bd. 7, und bei Plehn in Menses Handbuch der Tropenkrankheiten, Bd. 2.

Außerdem: Arndt, Krankenvorstellung. Berliner Dermatol. Gesellsch. Sitzung vom 13. I. 1920. — Goldberg, Experimentelles über die Jerichobeule. Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. 78. — Heller, Krankenvorstellung. Berliner Dermatol. Gesellsch. Sitzung vom 13. III. 1917. — Jadassohn, Syphilidologische Beiträge. Dieses Archiv, Neisser-Festschrift. — Ders., 3. Internationaler Dermatologen-Kongreß. London 1896. — Kyrle, Über die tuberkuloiden Gewebsstrukturen der Haut. Dieses Archiv 125, H. 4. — Ders., Über Aleppobeule. Wien. klin. Wochenschr. Januar 1918. — Lewandowsky, Tuberkuloseimmunität und Tuberkulide. Dieses Archiv 123, S. 1. — Saeves, Experimentelle Beiträge zur Dermatomykosenlehre. Dieses Archiv 1915, H. 2. — Pulvermacher, Über einen Fall von Orientbeule. Berl. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 16. — v. Schrötter, Notiz zur Geschichte unserer Kenntnis der Orientbeule. Wien. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 38.



Läßt sich in der Rückenmarksflüssigkeit eine für Lues spezifische Eiweißreaktion nachweisen?

Von

Priv.-Doz. Dr. **V. Kafka.**

(Aus dem serologischen Laboratorium der Staatskrankenanstalt und psychiatrischen Universitätsklinik Friedrichsberg in Hamburg.)

I.

Die Forschung der letzten Jahre hat sich intensiv mit dem Problem der durch die Syphilis gesetzten Veränderungen des Blutserums beschäftigt. Nachdem die Ergebnisse der WaR. bewiesen hatten, daß solche tatsächlich vorhanden und durch eine biologische Versuchsanordnung nachweisbar sind, war man bemüht, insbesondere mit Hilfe chemischer, biochemischer und kolloidchemischer Methodik die Eigenart des Syphilitikerserums klarzustellen, wobei man meist von der WaR. ausging und neue Resultate wieder zur Erklärung der WaR. heranzog. Bei der Bearbeitung dieses Gebietes wurden eine Reihe praktisch wertvoller neuer Serumreaktionen gefunden; ich erwähne hier nur die Gerinnungsreaktion von Hirschfeld und Klinger, dann die Flockungsreaktionen von Sachs und Georgi, sowie Meinicke. Die Erkenntnis freilich der allen diesen Reaktionen zugrunde liegenden, für die Lues charakteristischen Phänomene zog trotz Auffindung einer großen Reihe wertvoller Einzelheiten nicht den entsprechenden Gewinn. Nachdem die Untersuchungen über quantitative Veränderungen der Serumeiweißkörper, zumal der verschiedenen Globuline, bei der Lues zu einem eindeutigen Ergebnis nicht geführt hatten, schien es auf Grund der Arbeiten von H. Sachs, U. Friedemann, Bruck, Hirschfeld und Klinger, Meinicke u. a. am wahrscheinlichsten, eine physikalische Zustandsänderung der Serumglobuline als für Syphilis charakteristisch anzusehen und diese zugleich als Ursache der WaR., sowie der anderen praktisch brauchbaren Seroreaktionen bei Lues anzunehmen. Von Interesse ist von diesem Standpunkte aus eine neue Arbeit von Gloor und Klinger, die gefunden haben, daß syphilitische Sera auch dann noch ausgesprochen positiv reagieren, wenn sie ihrer Globuline beraubt sind. Dieses Faktum scheint zumindest geeignet, die Veränderungen des Syphilitikerbluts nicht nur bei den Globulinen zu suchen.



Benutzt man, wie es die meisten Autoren getan haben, die WaR. als Ausgangspunkt für solche Untersuchungen, so muß es wundernehmen, daß bisher die Rückenmarksflüssigkeit fast gar nicht nach dieser Richtung bearbeitet worden ist. Können doch bei einer anscheinend gleich starken WaR. in Blut und Liquor, z. B. in einem Fall von Paralyse, große quantitative und qualitative Verschiedenheiten der Globuline der beiden Flüssigkeiten vorhanden sein. Wir haben nun, um diese Lücke einigermaßen auszufüllen, eine größere Reihe von Versuchen unternommen. Bevor diese mitgeteilt werden, sei kurz zusammengestellt, wie weit wir bisher für Lues spezifische Liquorreaktionen kennen.

Von der Phase I wurde bekanntlich anfänglich angenommen, daß sie nur bei Lues des Zentralnervensystems positiv sei, nicht aber bei Lues — ohne syphilitische Erkrankung des Z. N. S. und nicht bei nichtsyphilitischen organischen Erkrankungen des Z. N. S. Es stellte sich aber bald heraus, daß hier nur graduelle Unterschiede vorliegen, daß also die Phase I auch bei nichtsyphilitischen organischen Erkrankungen des Z. N. S. positiv sein kann und die Forschung der letzten Jahre hat uns gelehrt, daß auch die Lues ohne klinische Erscheinungen von seiten des Z. N. S. mit einer positiven Phase I einhergehen kann.

Ein Gleiches gilt cum grano salis für die durch die Reaktion nach Pandy und die Buttersäureprobe nach Noguchi gefällten Eiweißkörper.

Gegen alle 3 Reaktionen könnte man nun einwenden, daß, da sie ja im wesentlichen die Fällung aller Globuline bewirken, das Vorkommen eines eventuell für Lues spezifischen Globulins verschleiert wird. In Konsequenz dieses Gedankens hat Kafka analog ähnlichen, mit dem Blutserum angestellten Untersuchungen die verschiedenen Globuline durch fraktionierte Ammoniumsulfataussalzung zu trennen versucht. Dabei ergab sich, daß die nichtsyphilitischen organischen Erkrankungen meist nur eine positive Phase I ergaben, die syphilitischen aber noch bei der 40 proz. Konzentration positive Befunde zeigen, wobei wieder die Paralyse und selten die Tabes auch bei der 33 proz. Konzentration meist noch reagierten, frische Gehirnlues mit schweren entzündlichen Liquorveränderungen zeigte sogar oft noch eine positive Reaktion bei der 28 proz. Konzentration. Wenn nun diese Reaktionen die diagnostische Bedeutung der Phase I erweitern halfen, so konnte doch keiner von ihnen Spezifität für Lues des Z. N. S. — nicht einmal klinische — zugebilligt werden, da alle Reaktionen, von der 28 proz. angefangen, bei der infektiösen nicht syphilitischen Meningitis mit negativer WaR. im Liquor positiv sein können.

Eine neuere von Weichbrodt eingeführte Reaktion, die Sublimatreaktion, schien eine größere Spezifität für Lues des Z. N. S. zu haben. Fand Weichbrodt sie doch in 3 Fällen von infektiöser Meningitis negativ, bei stark positiver Phase I. Freilich gibt Weichbrodt in der gleichen Arbeit an, daß auch bei organischen Gehirnerkrankungen ohne Lues eine positive Sublimatreaktion vorhanden sein kann, daß aber die Trübungen der Rückenmarksflüssigkeiten der durch Lues bedingten Erkrankungen des Z. N. S. einen bläulichen Schimmer aufweisen. Marx konnte in einer Arbeit aus meinem Laboratorium diese Färbung nicht bestätigen; es zeigte sich zwar, daß sich das Reaktionsgebiet der Sublimatreaktion mit jenem der Phase I nicht völlig deckt, daß aber eine Spezifität für Lues dieser neuen Reaktion nicht eignet.

Auch für die Braun-Huslersche Reaktion kann eine Luesspezifität nicht ausgesprochen werden, da sie bei akuten, nichtsyphilitischen Meningitiden ein



deutlich positives Ergebnis liefert. Das gleiche gilt für die verschiedenen Methoden zur Bestimmung des Gesamteiweißes; wir können daher zusammenfassen, daß die bisherigen chemischen Liquorreaktionen in ihrem qualitativen Ausfall für Lues nicht spezifisch sind, daß nur das quantitative Resultat uns für die verschiedenen Luesformen charakteristische Ergebnisse liefern kann.

Einen wesentlichen Fortschritt schienen hier die Kolloidreaktionen zu bedeuten, die ja für die verschiedenen Formen der Lues des Zentralnervensystems charakteristische Kolloidveränderungskurven bieten. Wir können aber heute nur sagen, daß die verschiedenen Kurvenformen (Paralysen-, Lues cerebri- Kurve, Lueszacke) uns für die Luesdiagnose sehr verwendbar Anhaltspunkte liefern, daß aber auch hier eine Luesspezifität bisher nicht nachzuweisen ist, was schon aus der Verschiedenheit der Kurvenformen in den verschiedenen Luesstadien hervorgeht, sowie dem Vorkommen ähnlicher Kurventypen bei nicht syphilitischen organischen Erkrankungen des Z. N. S.

II.

Unsere eigenen Versuche mußten sich auf die Untersuchungen stützen, die nach dieser Richtung hin mit dem Blutserum vorgenommen worden waren. Dabei muß eine Schwierigkeit der Bearbeitung vorausgeschickt werden. Während sich die Blutsera Syphilitischer und Nichtsyphilitischer leicht vergleichen lassen, da ihr Aufbau an Eiweißkörpern speziell Globulinen sehr ähnlich ist, wissen wir, daß der normale Liquor Globuline nur in Spuren enthält. Es war daher zur Beantwortung einiger Fragestellungen nötig, daß die Ergebnisse des pathologischen Liquors mit Globulinvermehrung und positiver WaR. mit jenen des pathologischen und normalen Serums einerseits, andererseits mit jenen eines pathologischen Liquors mit Globulinvermehrung und negativer WaR. (Fälle, die nicht zu häufig sind, wenn wir von der akuten infektiösen nichtsyphilitischen Meningitis absehen) zu vergleichen und vom normalen Liquor im Prinzip abzusehen.

Vor allem interessierte uns die Frage, wie weit die von U. Friedemann für das Blutserum gefundenen Ergebnisse für die Rückenmarksflüssigkeit Gültigkeit haben. Dieser Autor hatte nämlich festgestellt, daß auch die Globuline normaler Sera die WaR. geben, daß diese aber nicht in Erscheinung tritt, weil die Albumine eine hemmende Wirkung ausüben. Im Syphilitikerserum findet nun diese antagonistische Wirkung der Albumine nicht statt, so daß die WaR. zutage tritt. Die Ursache ist in einer Veränderung der Globuline des Syphilitikerserums zu suchen.

In der Technik der Versuche haben wir uns eng jener von U. Friedemann angeschlossen; sie mußte aber an vielen Punkten verändert werden, da die Globuline wassermannpositiver Rückenmarksflüssigkeiten ja in viel geringerer Menge vorhanden sind, als die der Sera und auch qualitativ sich mit jenen nicht decken.

Unsere Versuche, über die a. a. O. ausführlich zu berichten sein wird, haben nun ergeben, daß sich die Globuline wassermann-



positiver Rückenmarksflüssigkeiten ebenso verhalten, wie jene der aktiven Sera, d. h. sie geben eine stark positive WaR. ohne Selbsthemmung. Die Globuline wassermann negativer Rückenmarksflüssigkeiten zeigten meist negative, selten schwach positive WaR.; es zeigte sich hier ein geringer Unterschied gegenüber der Wirkung der Globuline wassermannnegativer aktiver Sera, der vielleicht in der geringen Menge der normalen Liquorglobuline begründet ist. Bezüglich der isolierten Albumine fand sich folgendes Verhältnis:

Tabelle I.

Albumine des

WaR.-positiven Liquors	WaR.-negativen Liquors	WaR.-positiven aktiven Serums	WaR.-negativen aktiven Serums
negativ oder Hemmung mit leichter Selbsthemmung	starke Selbsthemmung	Selbsthemmung	negativ.

Von Wichtigkeit sind nun die Kombinationsversuche, wie sie auch U. Friedemann ausgeführt hat. Ihre Ergebnisse sind am übersichtlichsten in einer Tabelle (II) dargestellt.

Tabelle II.

Kombinationsversuche.

Kombination	Ergebnis
Glob. pos. akt. Se. + Alb. pos. akt. Se.	pos. WaR.
Glob. pos. akt. Se. + Alb. neg. akt. Se.	pos. WaR.
Glob. neg. akt. Se. + Alb. pos. akt. Se.	neg. WaR.
Glob. neg. akt. Se. + Alb. neg. akt. Se.	neg. WaR.
Glob. pos. Liq. + Alb. pos. Liq.	Additionswirkung oder Hemmung mit Abschwächung.
Glob. pos. Liq. + Alb. neg. Liq.	Additionswirkung
Glob. pos. Liq. + Alb. neg. akt. Se.	Abschwächung der WaR.
Glob. pos. Liq. + Alb. pos. akt. Se.	ebenso

Wir sehen also hier, trotzdem die WaR. des negativen Serums und Liquors ausgeweitet gleich erschien, doch deutliche Unterschiede in den Kombinationsversuchen, die darauf hindeuten, daß die Versuche von U. Friedemann eine Verallgemeinerung nicht vertragen und daß die Ergebnisse dieser Versuche zwar sehr interessant, für die Beurteilung der WaR. aber nicht ausschlaggebend sein können, daß vor allem die Globuline in Blut und Liquor sich trotz anscheinend gleich positiver WaR. der Gesamtflüssigkeit isoliert verschieden verhalten. Hierin unterstützen uns die Ergebnisse von Gloor und Klinger, die gefunden haben, daß die syphilitischen Sera auch nach Entfernung der Globuline (durch



$^n/_{300}$ HCl) positiv reagieren, ein Phänomen, daß die Autoren im globulinfreien Serum Affinitäten annehmen, die dadurch zustande kommen, „daß bei den durch die Spirochäten bedingten pathologischen Zellveränderungen gewisse Abbauprodukte auftreten“[1]).

Wir können hier auf diese interessanten und recht komplizierten Verhältnisse nicht weiter eingehen, sondern müssen zu Versuchen übergehen, die sich mit der Frage des biologischen Nachweises obiger Abbauprodukte befassen. Bekanntlich haben Much und Emden auf Grund ihrer Versuche angenommen, daß die WaR. durch im Blute vorhandene Eiweißabbauprodukte hervorgerufen wird. Versuche von M. Fraenkel, der Sera gegen destilliertes Wasser dialysierte, und positive WaR. im Dialysat bei 1,0 erhielt und der diese Ergebnisse zur Stütze der Muchschen Anschauungen verwertete, konnte ich darauf zurückzuführen, daß die erhaltenen positiven Reaktionen des Dialysats nur Folge seiner Salzarmut sind, da das besalzene Dialysat negativ nach Wassermann reagiert. Auch die Veränderungen des Hülseninhalts in bezug auf Komplementbindung sind darauf zurückzuführen, da besalzenes dialysiertes Serum ebenso reagiert, wie das negative.

Da derartige Versuche mit dem Liquor noch nicht vorgenommen, sei einer von den vielen, die von uns ausgeführt worden sind, hier gebracht.

Tabelle III.

WaR. des dialysierten Liquors und der Dialysate.

	Flüssigkeit	WaR. mit Extrakt 0,2	mit Extrakt 0,5	mit Extrakt 1,0	ohne Extrakt 0,2	ohne Extrakt 0,5	ohne Extrakt 1,0
1.	Liquor B.	+++	+++	+++			θ
2.	Liquor Sch.	θ	θ	θ			θ
3.	Liquor B. 3 ccm gegen 15 ccm dest. Wasser, 16 St. dial. unbesalzen	+++	+++	+++			θ
4.	Liquor Sch. ebenso behandelt, unbesalzen	θ	θ	++			θ
5.	Dialysat von 3 unbesalzen . . .	θ	θ	θ			θ
6.	Dialysat von 4 unbesalzen . . .	θ	θ	θ			θ
7.	Dialysat von 3 besalzen	θ	θ	θ			θ
8.	Dialysat von 4 besalzen	θ	θ	θ			θ
9.	3 besalzen	+++	+++	+++			θ
10.	4 besalzen	θ	θ	θ			θ

Hierzu ist zu bemerken, daß die unbesalzenen Dialysate bei 2,0 meist positive WaR. geben, entsprechend der WaR. einer 0,3 bis 0,4 proz. NaCl-Lösung. Die positive WaR. des dialysierten negativen Liquors in unbesalzenem Zustand ist auf die Salzarmut und die dadurch

[1]) Zu der Arbeit von Gloor und Klinger ist freilich zu bemerken, daß durch $^n/_{300}$ HCl nur ein Teil der Globuline gefällt wird.



hervorgerufenen Veränderungen zurückzuführen, da der besalzene dialysierte Liquor wieder negativ reagiert.

Es lassen sich also auch aus dem Liquor nicht durch Dialyse Abbauprodukte gewinnen, die eine positive WaR. zu geben imstande sind.

Auch der chemische Nachweis von Eiweißabbauprodukten hat bisher keine für die Syphilis des Z.N.S. charakteristischen Ergebnisse gehabt. Die Ninhydrinreaktion des unbeeinflußten Liquors (Nobel) zeigt bei der akuten Meningitis die stärksten und bietet auch keine qualitativ verwertbaren Farbennuancen; die Ninhydrinreaktion des dialysierten Liquors (Kafka) hat ebenfalls nach dieser Richtung hin zu befriedigenden Ergebnissen nicht geführt.

Wenden wir uns noch der Kolloidchemie zu, so haben wir, von dem Gedanken ausgehend, daß die sog. Kolloidreaktionen vor allem mit dem Indicator der Kolloidveränderung durch entgegengesetzte geladene Kolloide arbeiten und daß bei der gewöhnlichen Versuchsanordnung mit fallender Liquormenge der Salzgehalt steigt, die erhaltenen Kurven also rein empirische sind, versucht, reine Kolloidschutzkurven zu erhalten. Wir gingen dabei einem früheren Gedanken von C. Lange entsprechend so vor, daß wir absteigende Liquormengen mit destilliertem Wasser auf dasselbe Volumen verdünnten, dann die gleichen Mengen hochkonzentrierter Kochsalzlösungen (z. B. 10—15 proz.) hinzusetzten, hierauf die kolloidale Lösung (z. B. 5 ccm einer Goldsol- oder 1 ccm einer Mastixversuchslösung) eintrugen. Das Ergebnis eines solchen Versuches (Einzelheiten folgen a. a. O.) ergibt die folgende Kurve:

Tabelle IV (Goldschutzkurven).

1,0 0,9 0,8 0,7 0,6 0,5 0,4 0,3 0,2 0,1 ccm Liquor

rot
rotviol.
violett
rotblau
blau
hellblau

——— Wassermann-positiver Liquor } nach 24 Std.
······· Wassermann-negativer Liquor } nach 24 Std.

Es zeigt also der negative Liquor einen deutlich geringeren Goldschutz als der positive. Interessant ist, daß auch bei 1,0 ccm Liquor keine Veränderung des Kolloids eintritt. Eine solche ist bei Verwendung von Mastixlösungen nach mehreren Stunden zu beobachten, so daß man hier, wenn man Schutzkurve erhalten will, nach kurzer Zeit ablesen muß. Solche Kurven scheinen, wenn die Technik des Versuches

genau ausgeführt wird, uns noch viel Wichtiges für Liquordiagnostik vor allem quoad luem zu versprechen.

Schließlich haben wir Versuche gemacht, die physikalisch-chemischen Verhältnisse der Liquorglobuline zu prüfen; so wurde doch den Serumglobulinen der Syphilitiker eine leichtere Fällbarkeit zugesprochen. Wir bedienten uns dabei der Milchsäuremethode Brucks. Glücklicherweise stand uns neben wassermannpositiven und -negativen Rückenmarksflüssigkeiten eine solche einer Lues cerebri zur Verfügung, die bei negativer WaR. einen starken Globulingehalt hatte (Liquor II). Wir gingen also so vor, daß wir zu der gleichen Liquormenge 4 ccm destilliertes Wasser und 1 : 1000 aufsteigende Milchsäuremengen hinzusetzten.

Tabelle V.

Milchsäureversuche.

Liquor ccm	Aq. dest. ccm	Milchsäure 1:1000 ccm	Ergebnis nach 10 Minuten		
			Liquor I WaR. ++ Ph. I +++	Liquor II WaR. θ Ph. I ++	Liquor III WaR. θ Ph. I Opal.
0,2	4	0,05	Opal.	Opal.	θ
0,2	4	0,1	Opal.	Opal.	θ
0,2	4	0,2	Opal.	Opal.	θ
0,2	4	0,3	starke Opal.	starke Opal.	θ
0,2	4	0,4	deutl. Opal.	deutl. Opal.	θ
0,2	4	0,5	Spur Opal.	Spur Opal.	θ
0,2	4	0,6	θ	Spur Opal.	θ
0,2	4	0,7	θ	θ	θ
0,2	4	0,8	θ	θ	θ
0,2	4	0,9	θ	θ	θ
0,2	4	1,0	θ	θ	θ

Liquor I und II zeigen keine Unterschiede in der Fällbarkeit, bei beiden ist das Maximum am gleichen Punkte erreicht. Wir sind dann mit der Milchsäuremenge noch tiefer herabgegangen bis auf 0,01 ccm. Hier ergaben sich interessante Ergebnisse, insofern als der Eintritt der Milchsäurefällung einen gewissen Parallelismus mit der Stärke der WaR. zeigte. So beobachteten wir bei einem Liquor, bei dem die WaR. bei 0,2 +++ war, den Eintritt der Milchsäurefällung bei 0,04, bei einem anderen, der eine positive WaR. erst bei 0,5 aufwies, den Eintritt der Milchsäurefällung bei 0,2. Freilich macht es den Eindruck, als ob auch dieser Teil der Milchsäurefällungskurve von der Quantität der Globuline abhinge. Immerhin scheinen derartige Versuche, die bei 0,01 Milchsäure 1 : 1000 anfangen, für die Beurteilung der physikalischen Beschaffenheit der Liquorglobuline nicht unwichtig zu sein. Von großem Interesse war auch, daß sich das Optimum der Milchsäurefällung bei den Rückenmarksflüssig-

keiten bei Lues des Z.N.S. stets bei 0,3 ccm Milchsäure fand. Ob sich hierin etwas für Lues Spezifisches erblicken läßt, müssen weitere Untersuchungen lehren.

III.

Es könnte nach den eben geschilderten Versuchen, die heterogenen Arbeitsgebieten entstammen, den Eindruck machen, als wären wir von der im Titel gegebenen Fragestellung abgewichen. In Wirklichkeit ist es aber nicht der Fall, denn bei den verschiedenen Ansichten und Ergebnissen, die über die Eiweißverhältnisse des Syphilitikerblutes bestehen, mußten wir, um die vorhandene Lücke, i. e. die Anwendung auf den Liquor, wenigstens teilweise auszufüllen, die verschiedenen Forschungsgebiete berücksichtigen. Dabei hat sich ergeben, daß bisher nur die WaR. und vielleicht die Flockungsreaktionen von Sachs-Georgi und Meinicke im Liquor für Lues spezifisch sind. Eine für Lues spezifische Eiweißreaktion im Liquor kannten wir bisher nicht. Aus unseren Versuchen geht hervor, daß wir einer solchen vielleicht durch Versuche, die den physikalischen Chemismus betreffen (Milchsäureversuche nach Bruck) oder durch kolloidchemische Methoden (Kolloidschutzkurven!) am nächsten kommen werden, wenn das überhaupt möglich ist. Aber wir sehen einerseits, daß es absolut noch nicht feststeht, daß der WaR. bei Lues nur eine Veränderung irgendwelcher Eiweißkörper zugrunde liegen muß, wenn wir auch freilich noch keinen strikten Beweis dafür haben, daß Eiweißabbauprodukte die WaR. primär hervorrufen. Unsere Versuche hatten ja bezüglich beider Ansichten negative Ergebnisse. Andererseits ist es eine Frage, ob wir überhaupt im Liquor einen für Lues spezifischen Eiweißkörper oder eine derartige Eiweißreaktion werden nachweisen können, selbst wenn jener oder diese im Blute vorhanden sind. Zwar stammt im normalen Zustande das Eiweiß der Rückenmarksflüssigkeiten zum größten Teil aus dem Blute; dieser Übergang kann wohl im krankhaften Zustande vermehrt sein, das Eiweiß entstammt aber größtenteils den erkrankten Mengen selbst. Auf diesem Gebiete läßt sich aber nichts voraussagen und es ist nur zu hoffen, daß sich auf den von uns beschrittenen Wegen doch noch eine für Lues spezifische Reaktion und im Anschluß daran ein für Syphilis spezifischer Eiweißkörper im Liquor wird nachweisen lassen. Die Praxis würde davon Nutzen ziehen, speziell für jene nicht seltenen Fälle von Syphilis des Zentralnervensystems, bei dem die WaR. im Liquor (evtl. auch im Blute) negativ ist, vor allem aber auch die Theorie, indem dank Aufdeckung der syphilitischen Veränderungen der Körpersäfte viele schwebende Fragen der Syphilis ihre Beantwortung finden würden.



(Aus der Universitäts-Hautklinik für Hautkrankheiten in Berlin [Direktor: Professor Dr. G. Arndt].)

Über gutartige lymphocytäre Neubildungen der Scrotalhaut des Kindes.

Von

Dr. med. **Marie Kaufmann-Wolf,**
Assistentin.

Mit 3 Textabbildungen.

Im Laufe eines Vierteljahres (März und Mai 1918) kamen in der Universitätspoliklinik für Hautkrankheiten in Berlin zwei Knaben zur Beobachtung, die multiple kleine Tumoren des Scrotums aufwiesen, bei denen eine klinische Diagnose nicht gestellt werden konnte.

Die schließliche Klärung der Sachlage brachte im Verein mit der histologischen Untersuchung, die allein zunächst keine endgültige Entscheidung ermöglicht hatte, das Ergebnis der Beobachtung des klinischen Verlaufes der Affektion.

Wenn nun trotz Fehlens jeder Kenntnis über die Ätiologie dieser Bildungen zur Publikation geschritten wird, so geschieht es hauptsächlich, um die Aufmerksamkeit auf diese vielleicht gar nicht sehr seltenen, im großen und ganzen aber doch recht unscheinbaren Tumoren zu lenken und zur weiteren Beobachtung anzuregen. Andererseits dürfte es auch gegebenenfalls von nicht zu unterschätzendem Vorteil sein, wenn gestützt auf unsere Erfahrungen dem Patienten von vornherein eine günstige Prognose in Aussicht gestellt werden kann. Es ist ja leicht zu verstehen, daß eine derartige Affektion eine große Beunruhigung der Angehörigen der kleinen Patienten verursacht.

Fall I. Der 4 jährige Junge H. B., Sohn eines Chauffeurs, wurde am 5. III. 1918 von der Universitäts-Poliklinik für kranke Kinder mit der Anfrage überwiesen, ob die Tumoren des Scrotums als Fibrome aufzufassen seien.

Die Familienanamnese bietet nichts Bemerkenswertes. Die Eltern und der einzige Bruder sollen gesund sein. Speziell ließen sich keinerlei Anhaltspunkte für eine tuberkulöse oder syphilitische Belastung eines Familienmitgliedes erbringen.

Die persönliche Anamnese des Knaben ist hinsichtlich früherer Erkrankungen ebenfalls belanglos. Hauterkrankungen sind angeblich nie wahrgenommen worden. Die Entstehung der kleinen Geschwülste beiderseits der Raphe des Scrotums wurde von der Mutter seit einem Vierteljahr beobachtet.

Status praesens: Kleines grazil gebautes, intelligentes Kind in mäßig gutem Ernährungszustande. Die von den Pädiatern vorgenommene Untersuchung



der innern Organe, die auf unsern Wunsch später noch einmal auf das gründlichste und sorgfältigste (Röntgendurchleuchtung) wiederholt wurde und auch die mehrmals ausgeführte cytologische Untersuchung des Blutes ließ keinerlei Abweichungen von der Norm erkennen.

Drüsenschwellungen, von einigen palpablen Cervicaldrüsen abgesehen, die ja bei Kindern niederer Stände so gut wie regelmäßig vorhanden zu sein pflegen, waren nicht nachweisbar. Besonders fehlte auch jegliche Schwellung der regionären Inguinaldrüsen. Die Serumreaktion nach Wassermann und die v. Pirquetsche Cutanreaktion fielen beide negativ aus.

Befund am Scrotum: Beiderseits der Raphe fanden sich am Hodensack mehrere zerstreut stehende, während der klinischen Beobachtung an Zahl zunehmende erbsen- bis klein kirschgroße Erhabenheiten von gelblichbräunlicher Farbe, scharfer Begrenzung, flachkugeliger Form, derber Konsistenz, bedeckt von leicht gespannter Haut. Diese Tumoren waren gegen die tieferen Hautschichten frei verschieblich, sie saßen in der Cutis propria, waren weder spontan noch auf Druck schmerzhaft. Bei Glasdruck zeigte sich ein homogen glasiges, gelblichbräunliches scharf begrenztes Infiltrat.

Im Laufe von 3 Monaten erfolgte ohne lokale Behandlung unter Darreichung von Solutio Fowleri vollständige Rückbildung.

Fall II. Am 27. III. 1918 kam der 10jährige Junge F. R., da die Mutter den Verdacht einer kongenital luetischen Erkrankung hegte, zwecks Vornahme einer Blutuntersuchung zur Poliklinik. Hier wurden bei dem sehr kräftigen, keine luetischen Symptome aufweisenden Knaben als zufälliger Nebenbefund kleine Tumoren des Scrotums entdeckt, die weitgehende Ähnlichkeit mit den bereits geschilderten des Falles I darboten (Abb. 1).

Aus der Anamnese ist bemerkenswert, daß der Junge vor einigen Wochen eine Scabies durchgemacht hat. Status praesens: Die innern Organe weisen nach Angabe der Internisten (röntgenologische Untersuchung) keinen pathologischen Befund auf.

Befund am Scrotum: In der Raphe des Scrotums und beiderseits derselben befinden sich dicht stehende stecknadelkopf- bis erbsengroße indolente, cutane Erhabenheiten von gelblichbräunlicher Farbe, flachkugeliger Gestalt, scharfer Begrenzung, derber Konsistenz, bedeckt mit leicht gespannter, sonst normaler Haut. Die regionären Drüsen sind nicht geschwollen. Wassermannsche Serumreaktion und v. Pirquetsche Cutanreaktion negativ.

Blutbefund:	Hb.	100% (Sahli)
	E.	5 090 000
	L.	6 300
	Poly.	71%
	Eos.	3%
	Lymph.	19%
	Gr. Mono.	5%
	Mastzellen	2%

Bei der Nachuntersuchung am 29. X. 1918 (der Junge war inzwischen einige Monate auf dem Lande gewesen) waren die Knötchen spurlos spontan ohne externe oder interne Behandlung geheilt.

Klinisches Bild: Es handelt sich also in beiden Fällen um gesunde Knaben im Alter von 4 bzw. 10 Jahren. Bei dem ersten Kinde ergaben sich keinerlei Anhaltspunkte für eine tuberkulöse oder syphilitische Belastung des Patienten selbst oder irgendeines seiner Ange-



hörigen. Bei dem 2. Jungen hegte die Mutter aus ganz unbestimmten Gründen den Verdacht einer kongenital luetischen Infektion, der aber weder durch die klinische noch durch die serologische Untersuchung eine Bestätigung fand. Besonders erwähnenswert erscheint, daß der 10jährige F. R. bevor er in unsere Behandlung trat an Scabies gelitten haben soll.

Im Falle I hatte die Mutter seit einem Vierteljahr das allmähliche Entstehen der Knötchen beobachtet, im Falle II war ihre Existenz der Aufmerksamkeit von Mutter und Sohn entgangen.

Die eingehenden von pädiatrischer bzw. internistischer Seite vorgenommenen Untersuchungen deckten keinen pathologischen Befund der inneren Organe auf.



Abb. 1. Photographie des Scrotums vom Falle II, die die in der Raphe und seitlich von ihr stehenden kleinen Tumoren zur Ansicht bringt. (Natürliche Größe.)

Speziell ist zu betonen, daß der Blutstatus bei beiden Knaben bei wiederholter Untersuchung keine Abweichung von der Norm erkennen ließ und die Reaktionen nach Wassermann und v. Pirquet negativ ausfielen, ferner das Fehlen regionärer oder allgemeiner Drüsenschwellungen. In beiden Fällen beschränkte sich ganz übereinstimmend der Sitz der Tumoren ausschließlich auf das Scrotum. Desgleichen waren in beiden Fällen identisch die gelblichbräunliche Farbe, scharfe Begrenzung, flachkugelige Form, derbe Konsistenz, glatte, leicht gespannte Oberfläche, freie Verschieblichkeit gegenüber den tieferen Gewebsschichten, Fehlen von Schmerzhaftigkeit. Eine Differenz bestand hinsichtlich der Größe. Bei H. B. (Fall I) erreichten sie diejenige einer kleinen Kirsche, während die bei F. R. (Fall II) Erbsengröße nicht überschritten, ferner standen sie im ersten Fall mehr zerstreut, im zweiten Falle dichter gedrängt.

Bei beiden Knaben trat im Laufe einiger Monate, einmal unter Darreichung von Solutio Fowleri, das andere Mal ohne jegliche Therapie vollständige Restitutio ad integrum ein.

Klinische Differentialdiagnose: Trotzdem besonders im ersten Falle nichts für eine syphilitische Infektion sprach, mußte zunächst doch eine luetische Erkrankung in Erwägung gezogen werden. Be-



sonders das mit Hilfe des Glasdrucks sichtbar gemachte Infiltrat bot weitgehende Ähnlichkeit mit einem entsprechenden Bilde einer luetischen Papel. Bei luetischen Produkten der sekundären Periode wäre indessen das lange unveränderte Bestehenbleiben (keine Erosion, kein Nässen), das ausschließliche Beschränktbleiben auf das Scrotum sowie das Fehlen jeglicher regionären Drüsenschwellung sehr auffallend gewesen. Immerhin war Syphilis wennschon nicht sehr wahrscheinlich, doch nicht mit absoluter Sicherheit klinisch auszuschließen.

Eine einwandfreie Identifizierung mit irgendeinem der sonst am Scrotum zu beobachtenden Tumoren, war auch nicht möglich. Ganz abgesehen davon, daß überhaupt Tumoren des Hodensackes, die nicht mit Hoden, Nebenhoden, Samenstrang sowie deren Häuten in Verbindung stehen, abgesehen von Myomen, relativ selten und in der Literatur nur überaus spärlich beschrieben sind. Diese Spärlichkeit nimmt natürlich noch wesentlich zu, wenn man sich auf die pädiatrische Literatur allein beschränkt. Sie bringt es auch mit sich, daß die eigene Erfahrung nur gering sein kann..

Gegen kongenitale Cysten (Dermoide und Epidermoide) sprachen die Lokalisation, weil diese nur in der Raphe aufzutreten pflegen, ferner die Farbe, Konsistenz, die fehlende Transparenz, vor allem die Tatsache, daß es sich um solide Tumoren handelte.

Atherome (Cystes sébacés) haben ebenfalls eine andere Konsistenz, geben bei Glasdruck ein differentes Bild, neigen zur Verkalkung oder Verkreidung und weisen häufig einen zentralen schwarzen Punkt (Follikelöffnung) auf.

Myome, speziell die nicht allzu seltenen von der Tunica dartos ausgehenden Leiomyome sind in der Regel spontan oder auf Druck schmerzhaft.

Xanthome unterscheiden sich allein schon durch ihre gelbe Farbe.

Fibrome und Sarkome ließen sich klinisch am wenigsten leicht ausschließen.

Zwecks histologischer Untersuchung wurden im ganzen drei Excisionen unter Lokalanästhesie vorgenommen. Die Heilung erfolgte stets per primam. Bei dem Kinde H. B. (Fall I) wurde zuerst eine erbsengroße, später eine klein kirschgroße Efflorescenz entfernt. Bei F. R. (Fall II) wurde ein über erbsengroßer Herd gewählt.

Fixierung in absolutem Alkohol, Härtung in steigendem Alkohol, Einbettung in Paraffin. Färbung nach den üblichen Methoden zur Darstellung der Kerne und des Bindegewebes, ferner Färbungen nach Unna-Pappenheim (Methylgrünpyronin) zum Nachweis der Plasmazellen sowie nach Ziehl-Neelsen zur Untersuchung auf Tuberkelbacillen.

In sämtlichen Schnitten (im ganzen gelangten etwa 60 Schnitt zur Untersuchung) fanden sich völlig übereinstimmende Veränderungen, die einzig und allein hinsichtlich ihrer Ausdehnung Unterschiede aufwiesen. Es kann daher unbedenk-



lich, um Wiederholungen zu vermeiden, auf eine gesonderte Beschreibung und Besprechung der in jedem einzelnen Falle erhobenen Befunde verzichtet und eine einheitliche Darstellung des histologischen Baues des kirschgroßen Tumors (Excision II, Fall I) gegeben werden.

Bei makroskopischer Betrachtung sieht man einen von einigen Ausbuchtungen abgesehen im großen und ganzen runden Schnitt, dessen Durchmesser genau 1 cm beträgt. Die runde Form ist hauptsächlich auf Zusammenziehung der Abtragungsfläche zurückzuführen. Der größte Teil des Schnittes, etwa $^3/_4$ desselben, erscheint bei Hämatoxylin-Eosinfärbung intensiv blau. Diese blau tingierten Partien nehmen die Cutis propria fast vollständig ein, reichen bis nahe an das Epithel und lassen eine Zusammensetzung aus 4 runden bzw. ovalen Herden erkennen. Der Durchmesser des größten dieser Herde beträgt fast $^1/_2$ cm. Bei genauem Zusehen läßt sich aber schon makroskopisch feststellen, daß alle diese Herde sich ihrerseits wiederum aus kleineren zusammensetzen.

Bei Lupen bzw. schwach mikroskopischer Betrachtung erkennt man, daß das Epithel keine starken Veränderungen aufweist, stellenweise tritt eine sekundär durch die Cutiseinlagerungen mechanisch verursachte Abplattung der Reteleisten hervor. Die Breite und Schichtung des Epithels entspricht der Norm. Die Basalzellenschicht erscheint wie üblich bei der Haut des Scrotums intensiv pigmentiert. Die Ausbildung der interpapillären Retezapfen variiert. Stellenweise sind sie über den zu besprechenden herdförmigen Infiltraten der Cutis in ihrer Zahl und Länge infolge der Spannung der Haut, wie bereits erwähnt, vermindert bzw. vollständig verstrichen.

Der Papillarkörper ist über den Cutisinfiltraten nirgends in normaler Ausbildung erhalten, aber auch nirgends völlig verdrängt. Stets trennt eine, wenn auch nur schmale bindegewebige Zone das Epithel von den knotenförmigen Herden. Innerhalb des erhaltenen Papillarkörpers sind die elastischen Fasern in ihrer Zahl und Stärke nicht beeinflußt, wohl aber erscheinen sie stellenweise zusammengedrängt und da, wo die Retezapfen verstrichen sind, in horizontaler Verlaufsrichtung. Erweiterte Blut- und Lymphgefäße, Teile von Anhangsgebilden und Nerven sind vielfach nachweisbar. Allenthalben ist der Papillarkörper von zahlreichen kleinen Rundzellen durchsetzt, die einen allmählichen Übergang zu den Cutisinfiltraten vermitteln.

Die normale Struktur der Cutis propria ist geschwunden (Abb. 2). An ihrer Stelle befinden sich die bereits erwähnten knotenförmigen Infiltrate, die zwar von einer Verdichtung des Bindegewebes, bindegewebigen Septen umgeben sind, aber doch nicht deutlich und scharf abgekapselt erscheinen. Sie erreichen, wie bei der Besprechung des Papillarkörpers gezeigt wurde, nirgends das Epithel; nach unten dringen sie in das Unterhautbindegewebe, die Tunica dartos ein. Der Eindruck einer scharfen Abgrenzung wird trotz der bindegewebigen Umscheidungen deshalb nicht hervorgerufen, weil die gleichen Rundzellen, die das lymphoide Gewebe der knotenförmigen Infiltrate bilden, massenhaft diffus das übrige Gewebe durchsetzen. In der nächsten Umgebung der Herde, in dem internodulären Bindegewebe ist diese diffuse Infiltration am dichtesten.

Die umschriebenen, ausschließlich aus kleinen Zellen gebildeten Einlagerungen lassen eine deutliche Differenz zwischen Peripherie und Zentrum erkennen. Das ganze Bild erinnert an Lymphdrüsenfollikel mit deutlichem Keimzentrum.

Bei van-Gieson-Färbung läßt sich ein deutlich ausgebildetes Reticulum besonders in den kleinener Herden nachweisen. Innerhalb der Herde sind Reste des ursprünglichen Cutisgewebes Talg- und Schweißdrüsen sowie Teile von Haaren vorhanden. Ferner sieht man kleine längs- und quergetroffene Gefäße, dagegen sind die elastischen Fasern bis auf geringe Reste zugrunde gegangen. Solche Faserreste sind





Abb. 2. Übersichtsbild eines Teiles des kirschgroßen Tumors von Fall I. Das Bild zeigt die umscheideten in der Cutis gelegenen herdförmigen follikelartigen Gebilde und die in ihrer Umgebung sich befindenden Infiltrate. (Vergrößerung 17/1 gezeichnet Vierling.)

im Zentrum bei weitem spärlicher als an den Randpartien. Mastzellen durchsetzen in großer Zahl die Umgebung der Infiltrate und das Unterhautbindegewebe. Plasmazellen sind vereinzelt vorhanden.

Das Unterhautbindegewebe erweist sich im großen und ganzen nicht beträchtlich verändert. Es ist dem Organ entsprechend reichlich mit platten Muskelzellenbündeln und mit regellos zerstreuten Rund- und Mastzellen durchsetzt. Um einzelne Gefäße sind die Infiltratzellen etwas dichter angehäuft.

Bei starker Vergrößerung lassen sich die gemachten Angaben bezüglich des Epithels, Papillenkörpers, Unterhautbindegewebes und speziell der elastischen Fasern- und Mastzellen nur bestätigen, ohne weiterer Ergänzung zu bedürfen.

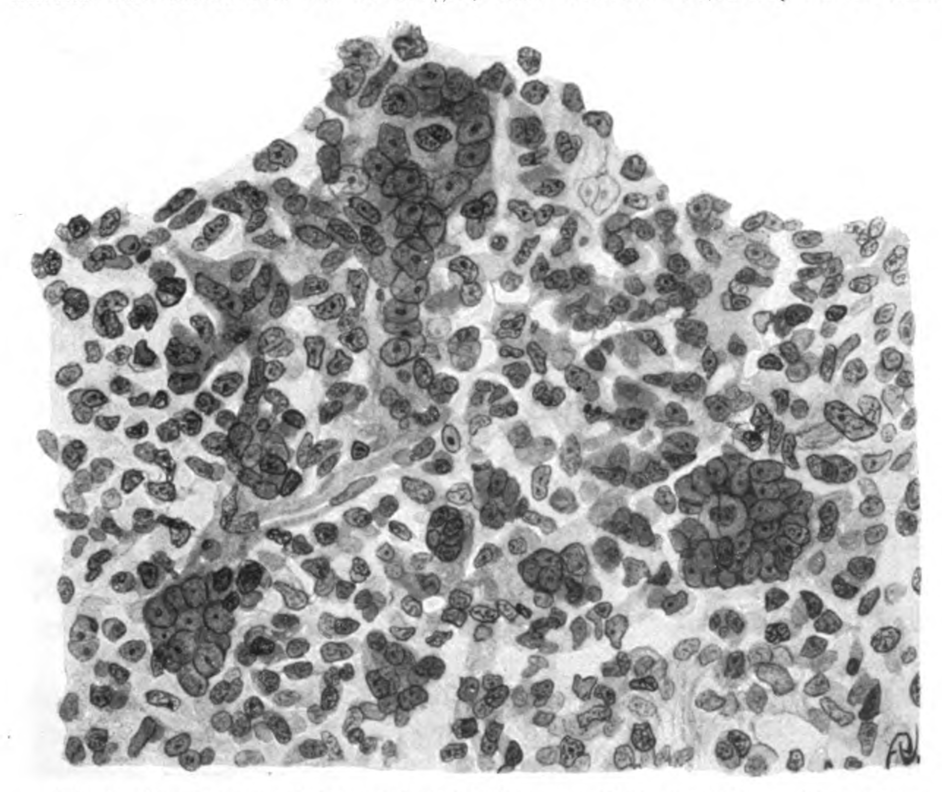


Abb. 3. Vergrößerung 660 1, gezeichnet Vierling. Das Bild zeigt mehrere Riesenzellen.

Plasmazellen konnten ganz vereinzelt nachgewiesen werden. Mitosen sind im allgemeinen spärlich vorhanden, stellenweise freilich etwas reichlicher.

Die die umschriebenen Gewebsneubildungen im wesentlichen darstellenden Zellen, speziell die an der Peripherie gelegenen, und die allenthalben in wechselnder Dichte zerstreuten Infiltratzellen erweisen sich als völlig identisch. Es sind mehr oder weniger regelmäßig rundliche kleine Zellen von ungefähr gleicher Größe, mit chromatinreichem Kern, mit äußerst schmalen Protoplasmasaum, die nach ihrem morphologischen und tinktorellen Verhalten sich als Lymphocyten erweisen. Die im Zentrum gelegenen Zellen sind etwas größer und besitzen einen lichteren Kern, und sind wohl als Jugendformen aufzufassen (Lymphoblasten).

Bei flüchtiger Betrachtung bieten die Herde trotz der Differenz der zentralen und peripherwärts gelegenen Zellen doch ein äußerst einförmiges, monotones Bild, ein großes Einerlei von Lymphocyten. Bei genauer Durchmusterung stößt man aber doch — besonders in Präparaten des 2. Falles waren diese Befunde

relativ zahlreich — auf riesenzellartige Zellkomplexe (Abb. 3). Diese lymphocytä Riesenzellen haben im großen und ganzen rundliche Form; sie bestehen aus und mehr kleinen, die Größe der Lymphocyten um ein Geringes überrager de Zellen mit lichtem Kern und schmalem Protoplasmasaum; sie gleichen mehr den Lymphoblasten.

Die innerhalb der lymphocytären Neubildung vorhandenen Gefäße waren durchgängig von kleinem Kaliber. Nachzutragen wäre noch nur ein etwas auffälliger, durch viele Schnitte verabfolgbarer Befund an einem größeren Gefäßstamm des Unterhautbindegewebes. Hier beschränkte sich die relativ starke Gefäßinfiltration auf die Adventitia und Intima. Da dieser Befund aber nur ausnahmsweise an einem einzigen Gefäß erhoben werden konnte, dürfte ihm keine generelle Bedeutung zuzusprechen sein. Der Nachweis von Tuberkelbacillen gelang nicht.

Histologische Diagnose und Differentialdiagnose: Als wesentliches Ergebnis der histologischen Untersuchung ergibt sich die Tatsache, daß die knotenförmigen Tumoren aus „Rundzellen" bestehende, herdförmige Gewebsneubildungen darstellen. Dieselben liegen in der Cutis, lassen eine deutliche Differenz zwischen Peripherie und Zentrum (keimzentrumartig) erkennen. Die ursprünglichen Cutisbestandteile, besonders auch die elastischen Fasern, sind bis auf geringe Residuen zugrunde gegangen. Zwischen den Lymphocyten befinden sich (speziell in den Schnitten des 2. Falles) riesenzellenartige Zellkomplexe. Ein Reticulum ist besonders in den kleinen Herden deutlich nachweisbar. Tuberkelbacillen werden nicht gefunden.

Das Bindegewebe, das die Neubildungen umgibt und auch das ganze übrige Gewebe, ist diffus lymphocytär infiltriert. Dieses Infiltrat weist in nächster Nähe der eigentlichen lymphocytären Neubildung die größte Dichte auf. Dadurch wird der Eindruck scharf abgeschlossener Herde verwischt.

Eine besondere Beziehung der Infiltrate zu den Gefäßen ist nicht vorhanden. An einem größeren Gefäß fiel das Freibleiben der Media auf, während die Adventitia und Intima infiltriert waren.

Die histologische Untersuchung gestattet also ohne weiteres, einige auf Grund des klinischen Bildes in Betracht gezogene Affektionen (Lues, Myome und Fibrome) auszuschließen.

Gegen die Annahme eines kleinzelligen Rundzellensarkoms sprach abgesehen von dem gutartigen klinischen Verlaufe (keine regionäre Drüsenschwellung!) im histologischen Bilde vor allem die Tatsache, daß die Neubildung ein normales lymphatisches Gewebe nachahmte, sich keine atypischen Zellformen und nur sehr wenige Mitosen nachweisen ließen; dagegen mußte in Erwägung gezogen werden, ob es sich um eine lymphatische Leukämie oder Pseudoleukämie oder besser Lymphadenose (Schridde) der Haut handelte. Das klinische Bild, soweit die Hautveränderung allein in Frage kommt, sowie der histologische Befund sind mit dieser Annahme sehr wohl vereinbar, dagegen



richt das klinische Bild im ganzen (normaler Blutbefund, fehlen allgemeiner Drüsenschwellung und Milzschwellung).

Nun ist ja bekannt, daß sich Hautinfiltrate, die klinisch und histologisch den bei lymphatischer Leukämie und lymphatischer Pseudoleukämie beobachteten vollkommen analog sind, auch bei völlig normalem Blutbefund, und ohne daß andere klinische Erscheinungen auf eine Systemerkrankung des lymphatisch-hämatopoetischen Apparates hinweisen, vorkommen können (aleukämische Lymphadenose der Haut). Das Fehlen analoger Infiltratbildungen innerer Organe kann in diesen Fällen klinisch natürlich nie mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Man hat derartige ausschließlich auf die Haut beschränkte lymphocytäre Neubildungen ohne Allgemein- bzw. Bluterkrankung vielfach auch als Lymphome bezeichnet, doch wird dieser Ausdruck in der pathologischen Anatomie im allgemeinen für Lymphdrüsengeschwülste verschiedenen Ursprungs verwendet und ist deshalb als Bezeichnung für die Hautveränderung nicht sehr glücklich. Diese am besten, wie gesagt, als aleukämische umschriebene Lymphadenose der Haut zu bezeichnenden Neubildungen sind selbst bei starker Entwicklung als relativ gutartige, durch die Behandlung (Arsen, Röntgenstrahlen) sehr gut zu beeinflussende Prozesse zu betrachten. Ob man berechtigt ist, die von mir beobachtete Form von Hauterkrankung mit der aleukämischen Adenose der Haut in Beziehung zu bringen, kann erst entschieden werden, wenn ein umfangreicheres Material vorliegt. Die geringe Ausdehnung des Prozesses allein wäre natürlich kein Grund, eine prinzipielle Scheidung klinisch und histologisch in hohem Grade übereinstimmender Prozesse vorzunehmen.

Die eigenartige Lokalisation in unseren Fällen ist vielleicht dadurch bedingt, daß gerade bei jugendlichen Individuen lymphatisches Keimgewebe stärker entwickelt ist. Die Vorliebe der lymphatischen Neubildungen der Haut im engeren Sinne (lymphatische Leukämie) für bestimmte Körperregionen [Gesicht, Umgebung der Brusthaut, Scrotalhaut[1])] beruht wohl auf einer normalerweise sehr verschiedenen Entwicklung von lymphatischem Keimgewebe.

Die Frage nach der kausalen Genese dieser lymphocytären Neubildungen ist zur Zeit noch unbeantwortbar, aber auch hinsichtlich der formalen Genese bestehen Meinungsverschiedenheiten. Seit der ersten Beobachtung ähnlicher Gebilde (Lymphome, Lymphadenome im Bereich der Augen) durch Arnold und Becker steht die Frage zur Diskussion, ob es sich hier um Hyperplasie oder Heteroplasie handele, ob also als Ausgangspunkt und Mutterboden ein präformiertes lymphatisches Gewebe in Frage kommt oder nicht. Wir wissen, daß, abgesehen von dem in umschriebener Form (Lymphknoten, Milz,

[1]) Cf. Arndt, Dermatol. Zeitschr. 1911, Ergänzungsband.

Gaumen- und Rachenmandel, Balgdrüsen des Zungengrundes, Solitärfollikel des Digestionstraktus) vorkommenden lymphatischen Gewebe in weiter, wahrscheinlich individuell verschiedener Verbreitung im Organismus weiterhin ein diffus auftretendes lymphatisches Gewebe vorkommt. Diese unscharf begrenzten und nicht konstanten Bildungen sind zum Beispiel beobachtet im Anschluß an die Gefäße in der Umgebung der Bronchien (Arnold), in der Leber (Arnold und Ribbert), der Haut (Ribbert), der Sublingualis (Heidenhain), der Parotis (Neisse, Thaysen). Besonders Ribbert hat sich große Verdienste erworben um die Erforschung der wenig hervortretenden Bezirke lymphatischer Substanz vornehmlich in der Umgebung der Gefäße, die oft nur durch etwas retikuläres, mit vereinzelten Lymphocyten versehenes Gewebe angedeutet sein sollen. Seiner Ansicht nach sind die Gruppen der Lymphocyten, die in späteren Stadien entzündlicher Prozesse in die Erscheinung treten, kleine lymphatische Herdchen, die in rudimentärer Form schon in der Norm an bestimmten Stellen vorhanden sind, unter dem Eindruck des entzündlichen Prozesses bald mehr, bald weniger anschwellen, sei es nun, daß die in ihnen enthaltenen Zellen, wie es wohl hauptsächlich der Fall ist, sich vermehren, sei es, daß sie von anderen lymphatischen Apparaten her auf dem Lymphwege herbeiwandern.

Auf Grund dieser Beobachtungen und Erwägungen geht nun die allgemeine Ansicht mehr und mehr dahin, anzunehmen, daß in diesen Bildungen keine Heteroplasie, sondern eine Hyperplasie bereits vorhandener kleinster Lymphknötchen zu erblicken sei. Die hier vorliegenden Beobachtungen und überhaupt die lymphatischen Neubildungen der Haut ohne Blutveränderung können als Beweis für die Richtigkeit der Ribbertschen Annahme eines präexistierenden lymphatischen Keimgewebes der Haut dienen.

Was die klinische Seite unserer Fälle anbelangt, so habe ich in der Literatur kein Analogon finden können. Was die histologische Seite betrifft, so unterscheiden sich unsere Fälle von vielen anderen Fällen lymphocytärer Infiltration der Haut durch das Vorhandensein keimzentrenähnlicher Gebilde. Keimzentrenartige Bildungen werden erwähnt von Jadassohn in einem 1906 auf dem 9. Kongreß der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft in Bern als pseudoleukämische? Erkrankung der Haut vorgestellten Fall. Es handelte sich um symmetrische Flecken, Knötchen und größere Knoten im Gesicht einer 33jährigen Patientin. Burckhardt fand in einer tumorartig verdickten Hautstelle des Oberarms bei einer 60jährigen Frau eine Anhäufung von Lymphfollikeln mit Keimzentren. Er erwähnt das Vorkommen solcher Bildungen in der Umgebung eines Gummas, eines Fibroms und maligner Tumoren.

Da es sich meiner Ansicht nach bei den hier mitgeteilten Fällen



um eine bisher einzelnstehende, jedenfalls in der Literatur nicht niedergelegte Beobachtung handelt, die in klinischer und histologischer Beziehung Interesse verdient, sei sie als kleiner, sehr bescheidener Beitrag der Festschrift zu Ehren des Meisters der deutschen Dermatologie einverleibt.

Literatur.

Arnoldt, J., Über normale lymphatische Knötchen in der Leber. Virchows Archiv **82**, 394. 1880. — Arnoldt, J. und Becker, O., Doppelseitiges symmetrisch gelgenes Lymphadenom der Orbita. Arch. f. Ophthalmol. **18**, 56. 1872. — Arndt, G., Zur Kenntnis der leukämischen und aleukämischen Lymphadenose usw. Dermatol. Zeitschr. Ergänzungsband S. 1. 1911. — Barlini, L., La clinica oculista **5**,285. 1907. — Burckhardt, J. L., Zur Frage der Follikel u. Keimzentrenbildung in der Haut. Frankf. Zeitsch. f. Pathol. **6**, 352. 1911. — Cosmettatos, G. F., Lymphom der Bindehaut. Augenheilk. Arch. f. **67**, 391. 1910. — Le Counu, E. R., Lymphoma, a benigne Tumor respresenting a lymphgland in structur. Journ. of experim. med. **4**, 1899 (Sept.—Nov.). — Hochheim, W., Ein Beitrag zur Kenntnis der symmetrischen Lid- und Orbitaltumoren. Arch. f. Ophthalmol. **51**, 347. 1900. — Jadassohn, J., Pseudoleukämische (?) Erkrankung der Haut. Verhandl. d. Deutschen Dermatol. Gesellsch. 9. Kongreß in Berlin, 1906, S. 339. — Körber, Bericht über ein Papillom der Conjunctiva sclerae und ein Lymphom der Plica semilunaris. Zeitschr. f. Augenheilk. **10**, 146. — Meller, J., Die lymphomatösen Geschwulstbildungen in der Orbita und im Auge. Arch. f. Ophthalmol. **62**, 130. 1906. — Paltauf, Mraceks, Handbuch der Geschlechtskrankheiten, Schlußband, S. 625. —Ribbert, H., Allgem. Pathologie. — Ribbert, H., Über Lymphome der Lunge. Virchows Archiv **452**, 102. — Ribbert, H., Beiträge zur Entzündung. Virchows Archiv **391**, 150. — Rückel, Über das Lymphom resp. Lymphadenom der Lider und Orbita. Vossius' Samml. zwangloser Abhandlungen aus dem Gebiete der Augenheilkunde **6**. 1905. — Teulières. Le lymphome de la conjunctive, Soc. française d'Ophthalmologie. Mai 1910. — Varatges, L., Thèse de Lyon 1903. Contribution à l'étude du lymphadénome de l'orbite. —



(Aus der Universitätsklinik für Dermatologie und Syphilidologie [Vorstand: Hofrat Prof. Dr. G. Riehl].)

Über die „Melanose (Riehl)"

Von
Dozent Dr. **Wilhelm Kerl**,
Assistent der Klinik.

Mit 3 Textabbildungen.

Die von Riehl beschriebene Melanoseform ist während der Kriegszeit zum erstenmal in einer Reihe von Fällen zur Beobachtung gelangt. Im Verlauf des gesamten letzten Jahres von Juli 1918 bis Juli 1919 ist nur ein neuer Fall an unsere Klinik gekommen. Auch andererseits ist im letzten Jahr keine Beobachtung, die mit Riehls Beschreibung vollkommen übereinstimmen würde, gemacht worden, so daß es angezeigt erscheint, jetzt über diese Krankheitsform einen zusammenhängenden Überblick zu geben, der die diagnostischen Schwierigkeiten besonders berücksichtigt.

Im Juni des Jahres 1917 wurde von Riehl in der Gesellschaft der Ärzte eine Reihe von Fällen demonstriert, die ein eigenartiges Krankheitsbild boten. Das hervorstechendste Symptom war in einer intensiven Braunfärbung des Gesichtes gelegen, die sich ohne entzündliche Erscheinungen allmählich entwickelte. Riehl konnte die verschiedensten mit reichlicher Pigmentbildung einhergehenden Prozesse, wie Pigmentierung nach Sonnenbestrahlung, nach Einwirkung von Radium- und Röntgenstrahlen, die Verfärbungen bei Morbus Addison, und einige andere mit Pigmentierung einhergehende Erkrankungen ausschließen und bezeichnete die Affektion als zwischen Arsenmelanose und Pellagra stehend. Die oft weitgehende Ähnlichkeit mit den beiden letztgenannten Erkrankungen konnte die Abtrennung der neuen Melanose wohl nicht erschweren, da Arsen therapeutisch nicht verwendet wurde und jegliches Symptom einer Allgemeinschädigung im Sinne der Pellagra fehlte. Die Ursache der entstellenden Erkrankungen konnte nicht erhoben werden, jedoch war äußere Einwirkung von schädigenden Substanzen auszuschließen. Das Fehlen von vorausgehender Entzündung, sowie die markanten klinischen Symptome des entwickelten Krankheitsbildes, des weiteren der histologische Befund nötigten Riehl, das Leiden als eine neue, bisher unbekannte Erkrankung aufzufassen. Auch der Umstand, daß die Ursache der Affektion vollkommen unklar und sicher nicht in den gewöhnlich Pigmentbildung auslösenden Prozessen zu suchen ist, soll, solange die Ätiologie nicht voll geklärt ist, besonders vermerkt werden. Es sind sonach die häufig beschriebenen, stärkeren Pigmentierungen, die sich nach Einwirkung bestimmter Noxen entwickelten, nicht mit der Melanose Riehl in Zusammenhang zu bringen.



Veränderungen der Haut dieser Art sind seit langem bekannt. Durch Paraffin und Teer bedingt, sind sie zuerst von Volkmann, später von Tillmann genauer beobachtet und beschrieben worden. Das klinische Bild war nach den Berichten dieser Autoren polymorph, neben Hyperkeratose in diffuser Ausbreitung mit Pigmentvermehrung fanden sich circumscripte Prozesse, die zum Teil an den Follikel gebunden waren, also dem Bilde der Acne mehr oder minder entsprachen. In ähnlicher Weise wurden auch später, wie Bettmann angibt, verschiedene Krankheitsbilder infolge Einwirkung von Chlor beschrieben und als Chloracne bezeichnet.

Es ist leicht verständlich, daß infolge der durch den Krieg gegebenen Schwierigkeiten die Öle und Teerprodukte weniger genau der Raffinierung unterworfen und somit Präparate in den Handel gebracht wurden, die in hohem Grade irritierend auf die menschliche Haut einwirken konnten. Die Art der Einverleibung kann, wie aus den dieser Zeit entstammenden Beobachtungen ersichtlich, verschieden sein und es kommt, wie Herxheimer und Nathan zeigen konnten, neben äußerer Applikation auch die Inhalation in Betracht; in ihrem Fall trat nach Einatmen von Carboneoldämpfen eine intensive Pigmentierung auf; diese sollte nach Annahme der Autoren weniger durch chemische Irritation, als vielmehr durch Sensibilisierung der Haut gegenüber den ultravioletten Strahlen des Lichtes bedingt sein. Ähnlich dem Carboneol sollte nach Meirowsky auch bei Goudron, einem teerhaltigen Mittel, das zur Austrocknung von Wohnungen Verwendung findet, Schädigung der Haut durch Einatmen von Teerdämpfen zustande kommen. Das Resultat der Einwirkung war eine mulattenartige Verfärbung des Gesichtes, der ganz kurz andauernde, entzündliche Vorstadien vorangingen.

Zu einer Aussprache über arzneiliche und gewerbliche Dermatosen, bedingt durch Kriegsersatzmittel, kam es auf der Dermatologentagung in Bonn im September 1917. Hoffmann, der die Frage eingehend erörtert, unterscheidet im großen 3 Arten von derartigen Dermatosen. Zur ersten Gruppe zählt er die Fälle mit vorherrschender Hyperkeratose, wie sie ausführlich von Oppenheim beschrieben wurden.

In einer zweiten Reihe führt er die Fälle mit knötchenförmigen Bildungen der Haut an, bei denen ein Teil klinisch das Bild der Acne corneae zeigt, ein anderer der Pityriasis rubra pilaris äußerst ähnlich ist. In einer Gruppe vereinigt er Fälle, bei denen die Pigmentierung klinisch als wesentlichste Veränderung hervortritt.

Der schon von Tillmann und Volkmann festgelegte Symptomenkomplex erfuhr durch diese Aufstellung keine wesentliche Erweiterung. Die Gruppenbildung basiert vor allem auf dem Prävalieren der einzelnen Teilerscheinungen wie sie später auch von Ehrmann geschildert wurden. Ehrmann nennt als wesentliche Symptome die Pigmentierung, die Komedonenbildung, sowie die Hyperkeratose. Die Erfahrungen, die während der Kriegszeit gesammelt wurden, konnten den schon bekannten Symptomen kein neues Moment beifügen. Die Differenzen in der Gruppierung beziehen sich nur auf die verschiedene Wertigkeit der einzelnen vorherrschenden Symptome; im großen und ganzen ist die von den einzelnen Autoren vorgeschlagene Gruppenbildung unter einen einheitlichen Gesichtspunkt zusammenzufassen. Die dieses Kapitel berührenden Arbeiten werden die Richtigkeit des vorstehenden Satzes leicht bezeugen. Pulvermacher unterscheidet z. B. Hyperkeratose in Form von großen Knötchen, Oppenheim nur kleinknötige, zum Teil perifollikuläre, zum Teil parafollikuläre Hyperkeratose mit mehr oder minder starker Pigmentierung. Fast fehlende Hyperkeratose bei starker Pigmentierung charakterisiert die von Pulvermacher aufgestellte 3. Form der Erkrankung. Differentialdiagnostisch kommen gegenüber der 1. Gruppe die Tuberkulide, gegenüber der 2. Gruppe die Pityriasis rubra pilaris (Hoffmann)

in Betracht. Der Arbeit Pulvermachers liegt die Beobachtung eines Falles zugrunde, bei dem die Einwirkung von äußeren Noxen sehr wahrscheinlich ist, da es sich um einen Artilleriewerkstättenarbeiter handelt. Solche durch von außen einwirkende Noxen hervorgerufene Krankheitsbilder wurden wiederholt beschrieben, u. a. von Friedeberg, dessen Beobachtungen sich zum größten Teil auf Maschinenarbeiter beziehen, die mit Schmieröl hantierten. Neues brachte vielleicht nur die Arbeit Friboes insofern, als auch experimentelle Versuche angestellt wurden. Es gelang ihm, durch Tumenolsalben Hautreizungen hervorzurufen und selbe durch Applikation von Salben, die die ultravioletten Strahlen abhalten, wie z. B durch Zeozon und ähnliche, zu verhindern. Wie bei Tumenol, so wurde auch bei Liquor lithanthracis acet. Sack ein ähnlicher Befund erhoben.

Aufgerollt wurde die ganze Frage der Schädigungen durch Kriegsersatzmi tel, sowie der bisweilen beobachteten starken Pigmentierungen auf der außerordentlichen Kriegstagung der Berliner Dermatologischen Gesellschaft Ende März 1918. Ein eingehendes Referat erstattete Blaschko, er wies in diesem darauf hin, daß in den letzten beiden Jahren eine Reihe von Fällen beobachtet wurde. bei denen eine eigentümliche Verfärbung des Gesichtes das wesentlichste Krankheitssymptom war. Die Erkrankung wurde von Riehl zuerst beschrieben und als Melanose bezeichnet. Blaschko würdigt eingehend die verschiedenen Momente, die ursächlich in Frage kommen könnten und unterzieht insbesondere die Annahme, daß die Lichteinwirkung als wesentlicher Faktor in Betracht komme, einer genauen Kritik. In der Diskussion, die sich an die einleitenden Bemerkungen anschloß, äußerten Galewsky, Riehl, Hoffmann, Scholz, Odermann, Arning, Rosental ihre Meinung über die Melanose. In dieser Aussprache zeigte sich, daß viele Beobachtungen von Krankheitsbildern, die in wesentlichen Zügen von der Melanose abweichen, als solche aufgefaßt wurden. Riehl erhebt gegen diese Konfundierung differenter Erkrankungen Einsprache und schlägt vor, erst nach Sammlung von größerem Material über die Melanose wieder zu diskutieren.

Auch in den Arbeiten, die nach der Kriegstagung erschienen sind, wird die Melanose nicht entsprechend von den Dermatitiden durch Kriegsersatzmittel abgetrennt. So führt Galewsky 4 Formen von Schädigung der Haut durch Kriegsersatzmittel an, und zwar sollte die 1. Gruppe die acneiformen Schmieröldermatitiden umfassen, bei welcher als Ausdruck geringer Reizung nur zahlreiche Comedonenbildung sich entwickelt. In die 2. Gruppe zählt er die verrucösen Hautentzündungen, wie sie Oppenheim beschreibt. In die 3. Gruppe reiht er die Fälle mit intensiver Pigmentierung nach Schmierölverwendung ein. Als 4. Gruppe stellt er jene Erkrankungen mit reichlicher Pigmentierung zusammen, bei welchen die Ursache der Veränderung nicht nachweisbar ist. Die Melanose Riehl erscheint in dieser Gruppierung in innigen Zusammenhang gebracht mit schon seit langer Zeit bekannten Affektionen. In dieser Unterabteilung ist der Begriff der Melanose so wenig scharf präzisiert, daß Galewsky selbst die Veränderungen in Form von starker Pigmentierung, die nach Verwendung von kosmetischen Mitteln auftraten, also sicher auf äußere und bekannte Noxe hin sich entwickelten, der Melanose Riehl beizählt.

Vollständig im Rahmen der Schmieröldermatitiden verschwindet die Melanose Riehl in den Ausführungen Bettmanns. Bettmann erkennt einige der Gruppen Galewskys an, so die acneiformen Veränderungen, die er differentialdiagnostisch von den Tuberkuliden abtrennt, sowie die verrucösen Formen, die er dem Lupus erythematosus ähnlich bezeichnet. Auch die 3. Gruppe mit reichlicher Pigmentierung läßt er gelten, faßt jedoch als 4. Gruppe die follikuläre Hyperkeratose, die klinisch der Pityriasis rubra pilaris gleicht, auf. Da Bettmann auch bei



den Fällen von Pigmentierung, bei welchen eine Berührung mit irgendwelchen Kriegsersatzmitteln nicht nachweisbar war, trotzdem die Ursache in der Einwirkung von Schmieröl, Teer usw. sieht, so fällt die Melanose Riehl unter die Krankheitsbilder der Gruppe 3.

Aus dieser und ähnlichen Arbeiten ist ersichtlich, daß die Auffassung der Melanose in der Zeit nach der Kriegstagung nicht nur keine Klärung gefunden, sondern im Gegenteil noch mehr verworren wurde.

Konnte Blaschko in seinem Schlußwort nicht behaupten, daß die Ätiologie durch die Aussprache geklärt worden wäre, so fixiert er doch den Umstand, daß 2 Arten von Melanose, und zwar eine durch innere und eine durch äußere Ursachen bedingte, anzuerkennen seien.

Die klinischen Unterscheidungsmerkmale zwischen den beiden Arten näher zu präzisieren wäre vor allem die Aufgabe, die durch Beobachtung von einschlägigen Fällen zu erfüllen wäre. Solange die Abtrennung der Melanose Riehl von ähnlichen Krankheitsbildern nicht präzise gegeben ist, erscheint es uns nicht förderlich, unklare und kombinierte Dermatosen in den Kreis der Betrachtung zu ziehen. Hierher gehören die Fälle von Ledermann und Hoffmann; ersterer möchte die klinischen Erscheinungen damit erklären, daß neben dem neuen klinischen Symptomenkomplex gleichzeitig Lichen ruber planus bestand; letzterer Autor faßt, wie Blaschko einen auf der Kriegstagung gezeigten Fall, das Krankheitsbild im Beginn als Lichen ruber planus auf. Pirilae beschreibt ebenfalls einen Lichen ruber planus mit auffallend starker Pigmentierung. Für die Richtigkeit der Diagnose spricht vor allem anderen auch das Mitergriffensein der Schleimhaut, das bei Melanosefällen bisher nicht beobachtet wurde.

So interessant diese Beobachtungen auch an und für sich sind, so können sie für präzise Fassung eines neuen Krankheitsbildes nicht verwendet werden.

Das Material, das bisher über die Melanose veröffentlicht wurde, erscheint auf den ersten Blick ziemlich reich, es schrumpft jedoch die Zahl bedeutend zusammen, wenn man die einzelnen Fälle einer kritischen Beurteilung unterzieht. Die Konfundierung der Melanose Riehl mit ähnlichen, jedoch in vieler Hinsicht differenten Erkrankungen schafft große Schwierigkeit, das vorliegende Material entsprechend zu sichten. Wenn wir nun die Beobachtungen ausschalten wollen, bei denen die Ursache der Veränderung in der Einwirkung äußerer Noxen zu suchen ist, so bleiben nur wenige Fälle, die noch eingehender berücksichtigt werden können; von den 27 Beobachtungen Galewskys, denen sich später noch weitere 5 anschließen, glaubt der Autor nur in 11 Fällen die Diagnose Melanose Riehl stellen zu können. Auch unter diesen befinden sich Frauen, die kosmetische Mittel in Verwendung gezogen und daher schon aus diesem Grunde nicht zur Melanose gerechnet werden können, wenn auch das klinische Bild weitgehende Ähnlichkeit aufweist.

Bei vielen Patienten ist zufolge ihres Berufes eine äußere Schädigung der Haut mit Sicherheit anzunehmen, so bei dem von Meirowsky auf der Dermatologen-Tagung in Bonn gezeigten Fall, der als Lokomotivführer solchen Schädigungen reichlich ausgesetzt ist. Über die beiden Fälle, die Leven demonstriert, ist im Bericht nichts Näheres angegeben und wäre nur mit Rücksicht darauf, daß Meirowsky seinen Fall als ähnlich dem Levens' bezeichnet, anzunehmen, daß es sich auch hierbei um gewerbliche Veränderungen handelt. Von den 4 Fällen, die Friedeberg beschreibt, betrafen 3 Maschinenarbeiter und auch beim 4. Patienten war Olivenöl in Verwendung gezogen worden, so daß eigentlich keiner ohne äußere Ursache zur Entwicklung kam. Pulvermachers Beobachtung bezieht sich auf einen Artilleriewerkstättenarbeiter. Hoffmann führt in seiner letzten Arbeit die Erkrankung zurück auf das Einatmen von Teerdämpfen, denen der



Patient infolge seines Berufes ausgesetzt war. Die von Epstein in Nürnberg gezeigten Fälle betrafen einen Maschinenschlosser und einen Lokomotivführer, also Patienten, bei denen Einwirkung von Schmieröl oder ähnlich wirkenden Substanzen mit Sicherheit anzunehmen ist.

Solche mit dem Beruf zusammenhängende Affektionen, durch äußere Schädigung hervorgerufen, wurden auch in wissenschaftlichen Sitzungen wiederholt demonstriert (Arnstein, Luithlen, Nobl, Oppenheim, Scherber). Das auslösende Agens konnte auch in vielen Fällen genau ermittelt werden. Meist handelt es sich um in Metall- oder Munitionsfabriken beschäftigte Arbeiter. Auf die Inhalation von Teerdämpfen als ursächliches Moment verweist Arnstein bei seinen Arbeitern, die sich mit der Herstellung von Trockenelementen für Taschenlampen befaßten. Bei einigen Erkrankungen konnte die Ursache nicht erhoben werden; unter letzteren Fällen ist besonders die Beobachtung von Blum hervorzuheben, die sich auf einen Soldaten bezog, der nach einem Gasangriff in Bewußtlosigkeit verfiel und nach 3 Tagen am ganzen Körper Schwarzfärbung aufwies. Die Verfärbung schwand nach 3 Wochen wieder allmählich. Blum läßt unentschieden, ob eine nervöse Ursache oder eine Gasschädigung vorliegt. Leider liegen über diesen Fall keine weiteren Untersuchungen vor. Während also solche sicherlich oder wahrscheinlich durch äußere Schädigungen bedingte Affektionen recht häufig beobachtet wurden, sind die dem Bild der Melanose Riehl entsprechenden Erkrankungen sehr selten.

Bei Ausschaltung aller jener Fälle, die durch äußere Noxe bedingt sind, verbleiben also nur mehr wenige, die als Melanose Riehl in Betracht kommen.

Auch an unserer Station wurden besonders in letzter Zeit häufig Fälle gesehen, die intensive Pigmentierung neben anderen Symptomen zeigten und bei denen neben bestimmten Differenzen des klinischen Bildes, die noch ausführlicher erörtert werden sollen, die auslösende Ursache in verschiedenen, äußeren Einwirkungen zu suchen war. Wenn wir diese Fälle außer Berücksichtigung lassen, so verbleiben 17 an unserer Klinik genau verfolgte Beobachtungen, die sich auf Melanose Riehl beziehen. Viele der Fälle stehen nunmehr seit über 2 Jahren in klinischer Beobachtung und wurden wiederholt untersucht, so daß es angezeigt erscheinen mag, über das Krankheitsbild und seine Differentialdiagnose ausführlicher zu berichten und insbesondere den Verlauf der neuen Dermatose näher zu berücksichtigen.

Die Krankengeschichten der einzelnen Fälle sind nach zeitlicher Folge der Beobachtung in gekürzter Form folgende:

Fall 1. J. St., 36 Jahre alt, Kaufmann.

Anamnese: Die Affektion besteht seit 9 Monaten. Pat. ist verheiratet und hat eine Tochter. In der Familie besteht keine ähnliche Affektion.

Stat. praes. Das Capillitium ist etwas schütter mit Haaren besetzt. Insbesondere in der Temporalgegend zackenförmiger Haarverlust. Ebenso am Occiput ist der Haarbestand schütter. Die Kopfhaut ist mit gelben, ziemlich fettigen Schuppen besetzt. Nach Entfernung der Schuppen wird leicht gerötete, stark pigmentierte Haut sichtbar. Insbesondere an der Haargrenze gegen die Stirne zu werden die Auflagerungen massiger.



Stirnwärts zeigt die unbehaarte Kopfhaut eine intensive Braunfärbung, die sich an den Seitenpartien 3 Finger breit, in der Mittellinie 2 Finger breit gegen das Gesicht zu erstreckt. Bei näherer Betrachtung sieht man, daß die Verfärbung auf kleinen follikulären Hyperpigmentationen beruht. Einzelne Follikel springen stärker vor und tragen an der Kuppe kleine Schüppchen. Am Rand stehen die stecknadelkopfgroßen, follikulären, intensiv braunen Maculae mehr zerstreut, so daß zwischen ihnen noch deutliche, heller gefärbte, normale Hautpartien zutage treten. Während rechterseits nur Maculae nachzuweisen sind, findet man links die oben beschriebenen kleinsten Knötchen an der Schläfengegend. Auf Fingerdruck bleibt der braune Farbenton bestehen, während das stellenweise livide Rot vollständig zum Verschwinden zu bringen ist.

Die unbehaarte Haut hinter der Ohrmuschel ist ebenfalls von dichten braunen follikulären Knötchen besetzt. Die Knötchen sind stark prominent, derb und tragen an der Oberfläche kleine Schüppchen. Gegen den Nacken zu findet man in der schon weniger behaarten Gegend vorwiegend kleinste, weniger pigmentierte Knötchen, die stärker prominieren als an den anderen Stellen.

An den Streckseiten besonders der Oberarme ein Lichen pilaris. Die Knötchen tragen zum größten Teil abgebrochene Haare, leichte Xerosis über Patella und follikuläre Hyperkeratose an den Extremitäten.

Fall 2. M. Sp., 70 Jahre, privat.

Anamnese: Pat. ist seit Oktober 1914 in Wien. Affektion besteht seit 2 Monaten.

Stat. praes.: Die Veränderungen betreffen fast das ganze Gesicht, sie sind am stärksten an den Seitenpartien der Schläfen, nach abwärts reichen sie bis zur bebarteten Gegend des Gesichts. Die mittleren Partien des Antlitzes sind weniger befallen. Auch die Haut des Halses ist verändert. Die Veränderung zeigt hier aber ein ganz anderes Bild. Die behaarte Kopfhaut ist, soweit der Haarbestand erhalten ist, intensiv braun gefärbt. Eine große Partie am Scheitel, ungefähr über 2 Handteller groß, ist vollständig haarlos, die Haut atrophisch, glatt, glänzend, auffallend weiß. Die Follikel fehlen. (Residuen nach abgeheiltem Favus.)

Am ganzen behaarten Capillitium ist die Haut bronzebraun verfärbt, mit zarten, kleieförmigen Schüppchen bedeckt. An den Schläfen nimmt die Verfärbung bedeutend zu. Auch die Schuppenauflagerung ist reichlicher. Die Hornlamellen zeigen bisweilen dunkelgelbgrüne Farbe. Die Follikel sind erhalten, stellenweise etwas erweitert; stirnwärts löst sich die mehr gleichmäßige Verfärbung in eine fleckige auf. Die einzelnen Maculae sind unscharf abgesetzt und ca. stecknadelkopfgroß. Die mittlere Partie der Stirne und die Seitenpartien der Wangen sind ziemlich frei. Die Augenbrauengegend sowie das obere Augenlid ist mitbefallen, jedoch verstärkt sich beiderseits die streifenförmige Veränderung ungefähr 2 Finger breit nasenwärts, das untere Augenlid ist frei. Die Ohrmuschel ist blaurot, an manchen Stellen überwiegt die Braunfärbung. Die Follikel sind erweitert, die Hautoberfläche mit ziemlich festhaftenden graugrünen Schüppchen, ähnlich wie beim Lupus erythematosus besetzt. Im Innern der Ohrmuschel nehmen die Erscheinungen ziemlich rasch ab. Die ganze Haut des Körpers zeigt kleieförmige Desquamation ohne entzündliche Erscheinungen. Frei bleibt die Beugeseite über den Gelenken, insbesondere Ellenbogengelenk, dann die Inguinalgegend. Am intensivsten zeigt ziemlich großlamellöse Schuppenauflagerung die Haut der unteren Extremitäten, auch hier sind die Streckseiten bedeutend stärker befallen. Das Bild der äußeren Körperhaut ist das einer Ichthyosis. Die Hände sind frei. Am Dorsum derselben ist die Haut auffallend trocken. An den Schleimhäuten besteht keine Verfärbung. Die Lippen sind cyanotisch und zeigen fleckig-weiße Färbung. Die Cyanose dürfte mit dem inneren Leiden des Pat. in Zusammenhang stehen.



Fall 3. B. M., 46 Jahre alt, Frau. Beschäftigung: Hausbesorgerin.

Anamnese: Die Affektion begann im November 1916 mit Schuppenbildung an der Stirnhaargrenze und an den Ohren.

Stat. praes.: Das ganze Capillitium ist mit dichten, kleieförmigen Schuppen besetzt; die Haut unter den Schuppen ist stellenweise leicht gerötet und zeigt Braunfärbung. Das ganze Gesicht inkl. der Ohrmuscheln ist intensiv braun gefärbt, ausgespart bleibt nur der innere Augenwinkel und eine kleine weiße Stelle unter Linsengröße oberhalb des Os zygomaticum. Einzelne Pigmentflecke finden sich zerstreut auf der Nase. Die Verfärbung ist intensiv an der Stirne, der Oberlippe und den Seitenpartien der Wangen. An der Oberlippe links sieht man einen stecknadelkopfgroßen braunen Fleck, der sich bis in das Lippenrot hinein erstreckt. Mundschleimhaut und Zunge sind normal. Die Kinngegend, die Seitenpartie des Halses 2 Finger breit unter dem Unterkieferwinkelrand sind noch gleichmäßig braun gefärbt, von da ab löst sich die Verfärbung in einzelne kleine Pigmentierungen auf, die kopfwärts an Zahl reichlicher sind als gegen den Rumpf zu. In der Mitte, über dem Manubrium sterni verliert sich allmählich die Affektion; an den Seiten reicht sie bis etwas unterhalb der Clavicula, im Nacken begrenzt sie sich herzförmig und reicht bis 2 Querfinger breit unter die Vertebra prominens. Die einzelnen Pigmentflecke sind alle follikulär gestellt, in der Mitte sieht man bisweilen kleine Schüppchen aufgelagert. In der Axilla ist, soweit die Behaarung reicht, die Haut braun verfärbt, in den mittleren Partien abgeblaßt, die Randzone wird durch einen kleinen Schuppenkranz gebildet. Der Herd selbst setzt sich in großen bogenförmigen Linien ab und ist anscheinend durch Konfluenz von linsen- bis guldengroßen Herden entstanden. Die Haut des Stammes ist trocken, die Follikel sind allenthalben mit Hornmassen erfüllt. An den Seitenpartien findet man weiße, bis 1 mm hohe, aus den Follikeln vorragende Hornzapfen wie beim Lichen spinulosus. Zu beiden Seiten der Wirbelsäule, sowie zwischen den Scapulae sind zahlreiche kleinste, nadelkopfgroße, grüngelbe, follikuläre Knötchen, fast sämtlich ohne jegliche Entzündung, in der Mitte oft ein kleines Schüppchen.

Die oberen Extremitäten sind an der Streckseite rauh anzufühlen, die Haut ist trocken, frei ist nur die Gegend in der Cubita und über der Beugeseite der Handgelenke. Die Haut der Hand an der Vola und am Dorsum ist unverändert.

An den unteren Extremitäten ist die Haut normal bis auf die Stellen über der Patella, wo man intensive Pigmentierung, rauhe Beschaffenheit und Schuppenauflagerung findet.

Im Januar 1919 kommt Pat. neuerdings an die Klinik und gibt an, daß sie nach ihrer Entlassung aus dem Spital während kurzer Zeit noch verschiedene Salben verwendet, später aber sich nur mit abgekochtem Wasser und Borax gewaschen hat. Es bietet sich folgender Befund:

Die Veränderungen sind wesentlich zurückgegangen. Nur mehr andeutungsweise ist eine mehr gleichmäßige Braunfärbung an den Wangen, eine mehr fleckige an der Stirne nachweisbar. Schuppenbildung ist im Gesicht geschwunden. Nur die Kopfhaut ist schläfenwärts mit Schuppen bedeckt; die Schuppen jedoch zeigen andere Eigenschaften als die beim ersten Spitalsaufenthalt beobachteten; sie sind fettig, wie bei bestehender Seborrhöe. Die manschettenartigen Umscheidungen der Haare sind nirgends mehr wahrnehmbar. Die kleinen Fleckchen am Hals, die in derselben Ausbreitung noch nachzuweisen sind, wie beim ersten Spitalaufenthalt, sind, wenn auch nicht so stark als die Veränderungen im Gesicht, so doch wesentlich abgeblaßt. Die Ohrmuschel beiderseits ist blaurot verfärbt und zeigt kleinste follikuläre Fleckchen und nur andeutungsweise noch ganz zarte Abschilferung. Die Gegend des Processus mastoideus ebenso wie die Präaurikular-



gegend sind vollständig frei. Das ganze Gesicht hat eine zarte, flaumartige Behaarung.

An den Extremitäten ist die Pigmentierung fast vollständig geschwunden, die Hände von der Mitte der Unterarme an sind etwas mehr gebräunt, jedenfalls aber nicht stärker als man es bei Arbeitshänden zu sehen gewohnt ist. Über der Patella ist die Haut verdickt, mit Schuppen bedeckt (Ichthyosis).

Fall 4. E. F., 27 Jahre alt, ohne Beschäftigung.

Anamnese: Pat., die aus Schlesien stammt, war angeblich immer gesund. Von 4 Geschwistern soll die eine 24 jährige Schwester seit Januar 1917 einen schuppenden Hautausschlag im Gesicht haben, der sich auch auf den Nacken erstreckt. Die Pat. selbst erkrankte Ende November 1916 mit lebhafter Rötung und Schmerzhaftigkeit an den Ohren, die sich bis über das Gesicht ausbreitete. Die Erkrankung wurde vom Arzt als Rotlauf angesprochen und mit Umschlägen behandelt. Nach dem Abklingen der Affektion im Gesicht trat eine Braunfärbung ein, wegen welcher die Pat. wiederholt Ärzte aufsuchte, die sie mit Salben und Spiritus behandelten. Da das Leiden nicht besser wurde, kam Pat. in unsere Klinik. (Kurz vor der Spitalaufnahme machte der Arzt die Pat. auf die Verfärbung ihrer Hände aufmerksam.) Die Nahrung in der Gegend, aus der die Pat. stammt, besteht vorwiegend aus Erdäpfeln und Kaffee-Ersatz, der laut Angabe der Pat. aus Gerste und Korn hergestellt wird. Das Brot, das dort genossen wird, ist aus Hafermehl.

Stat. praes.: Befallen ist das Gesicht und die behaarte Kopfhaut. Ausgespart sind nur kleinste, linsengroße Partien im inneren Augenwinkel beiderseits. Die Verfärbung des Gesichtes ist eine intensiv bronzebraune; sie ist gleichmäßig an beiden Wangen und den seitlichen Partien der Schläfen. Unmittelbar unter den Augenlidern ist sie intensiver. Um den Mund herum und am Nasenrücken ist die Verfärbung blässer. Die Haut ist allenthalben leicht pastös; an der Oberfläche findet sich stellenweise geringe kleieförmige Desquamation. An den Seitenpartien der Schläfen, sowie an der Stirnhaargrenze sieht man die Follikel durch graugrüne comedonartige Pfröpfe erweitert. Die Ohrmuscheln sind ebenfalls in den Krankheitsprozeß mit einbezogen. Auch hier sind an der Vorderseite die Follikel durch comedonartige Gebilde erweitert. Gegen das Innere des Ohres nimmt die Verfärbung allmählich ab. Stärker als die Vorderseite ist die Rückseite befallen. Hier sieht man mächtige Schuppenauflagerung, die sich aus kleinsten Schüppchen zusammensetzt. Die Schuppen sind schwer abzukratzen.

Das ganze Capillitium ist massig mit gelbweißen Schuppen besetzt. An den Haaren selbst findet man 1—2 cm von der Kopfhaut entfernt an vielen Stellen um das Haar ca. 1 Millimeter lange Gebilde, die sich vom Haar nicht abbeuteln, am Haar jedoch leicht verschieben lassen und die scheidenartig das Haar umgeben. Haarverlust ist nicht nachweisbar.

Halswärts schneidet die Affektion ziemlich scharf ab. (Ein Zusammenhang zwischen Kleiderbedeckung und Abgrenzung besteht nicht.) Nach abwärts zu findet man am Hals kleinste follikuläre Knötchen mit intensiver Pigmentierung. Die Knötchen bestehen hauptsächlich aus Hornmassen, die die Follikel erfüllen. Stellenweise sind die Knötchen in Reihen angeordnet. In der Gegend der Clavicula beiderseits werden die Knötchen an Zahl bedeutend geringer und verlieren sich allmählich. Beim Darüberstreifen über den Hals hat man ein eigentümliches „griseliges" Gefühl.

Die Axilla, insbesondere die vordere Axillarfalte ist intensiv pigmentiert und auch hier sieht man graubraune kleinste follikuläre Excrescenzen, die stellenweise polypösen Charakter zeigen. Die hintere Axillarfalte ist bedeutend weniger affiziert.



Im Nacken finden sich kleine follikuläre Knötchen, die nach abwärts an der oberen Partie des Rückens rasch an Zahl abnehmen und sich ungefähr in der Höhe der Scapula gänzlich verlieren. Von da nach abwärts fühlt sich die Haut nur trocken und rauh an. Beim Darüberstreifen über die seitlichen Partien des Halses und der Hautpartien über dem Cucularis hat man das Gefühl, als wäre die Haut mit feinem Meersand bestreut.

Am Stamm der Pat. findet sich eine stärkere Pigmentierung beiderseits unterhalb der Mamma, ferner in der Nabelgegend. In der Bauchgegend rings um den Nabel sind die Follikel erweitert. Die Pigmentierung ist hier kleinfleckig. An den Extremitäten findet sich geringe Ichthyosis in Form von Lichen pilaris.

Fall 5 und 6 betrifft 2 Geschwister, 3 und 5 Jahre alt.

Bei dem älteren Kind wird folgender Befund erhoben: Das Capillitium zeigt leichte Desquamation allenthalben. Stirnwärts beginnt 2 Finger vor der Stirnhaargrenze eine etwas intensivere Braunfärbung. Man sieht hier bereits in der behaarten Kopfhaut einzelne erweiterte Follikel, die mit schwarzbraunen Pfröpfen erfüllt sind. Die unbehaarte Stirne ist bis ungefähr daumenbreit über den Augenbrauenbogen und über der Nasenwurzel dunkelbraun gefärbt. Die Braunfärbung ist keine gleichmäßige, sondern leicht fleckig. Sie grenzt sich ziemlich scharf ab. In der stärker pigmentierten Haut findet man zum Teil disseminiert, vorwiegend aber in Gruppen die Follikel erweitert, mit schwarzen, kleinsten Pfröpfchen erfüllt. Dazwischen einzelne blaßrote Knötchen, follikulär gestellt, die in der Mitte einen mächtigen Hornzapfen tragen. Beim Darüberstreifen fühlt sich die Haut rauh, reibeisenähnlich an. An den Seitenpartien der Schläfen sowie vor dem Ohr ist die Haut ebenfalls pigmentreicher, die Follikel erweitert und von schwarzen Pfröpfen erfüllt. Das übrige Gesicht ist frei. Die Ohrmuscheln fühlen sich rauh an: an der Rückseite derselben im oberen Anteil sieht man eine Gruppe von erweiterten Follikel mit grauschwarzen Follikelpfröpfen. Die Extremitäten und der Stamm sind frei, die Haut der Hände etwas pigmentreicher. Axilla ist frei. In der Inguinalgegend, der Schenkelbeuge entsprechend intensivere Pigmentierung mit erweiterten Follikeln. Leichte Ichthyosis mit Trockenheit der Haut über der Patella.

Ziemlich ähnliche Veränderungen zeigt die Haut des Gesichtes der jüngeren Schwester. Auch hier ist die Stirn intensiver pigmentiert, die Follikel sind durch schwarzbraune Pfröpfe erweitert. Vereinzelt follikulär gestellte Knötchen. Bisweilen sind die Knötchen leicht exsudativ, die Oberfläche fühlt sich rauh an. Die Erscheinungen sind bei der jüngeren Schwester nicht so stark ausgesprochen wie bei der älteren. An den Seitenpartien der Schläfen findet man nur eine etwas stärkere Pigmentierung. Die Ohrmuscheln sind vollständig frei. Stamm, Axilla, Nabelgegend sind vollständig frei, auch am Genitale sind keine pathologischen Veränderungen nachweisbar.

Fall 7. J. G., privat, Haushalt.

Anamnese: Pat. gibt an, daß sich im Mai 1917 an der behaarten Kopfhaut über dem Wirbel Veränderungen etablierten, die das Kämmen erschwerten und die Hautoberfläche daselbst höckerig erscheinen ließen. Pat. behandelte sich 2 mal mit Teerseifenwaschungen und erhielt in der Folge teerhaltige Präparate. Anfangs August breitete sich die Affektion hinter den Ohren und insbesondere vor denselben und an der Stirne über den Tubera frontalia aus. Mit der Ausbreitung der Affektion war immer ein geringer Juckreiz verbunden. Brot bezog die Pat. von der Firma Anker und auch nach dem Ortswechsel im Sommer (Absdorf), als die Affektion sich verschlimmerte, wurde das Brot aus Wien bezogen. Der Pat. fiel auf, daß sie im Sommer auffallend schlafbedürftig gewesen sei.

Stat. praes: Das ganze Capillitium, insbesondere die Seitenpartien über den Schläfen und im Nacken sind leicht entzündlich gerötet und mit kleinen gelben,



ziemlich fest haftenden Schuppen bedeckt. Vorwiegend über den Ohren tragen die Haare mehrere Zentimeter vom Haarboden entfernt manschettenartige, bis 1 mm lange Umscheidungen, die gelblich gefärbt, die Haare konzentrisch umgeben. Das ganze Gesicht zeigt ein leicht gelbliches Kolorit. Bei näherer Betrachtung sieht man an der Stirne kleine kaffeebraune Pigmentierungen. Schläfenwärts zu ist deutlich erkennbar, daß die Pigmentationen um die Follikel sich lokali-

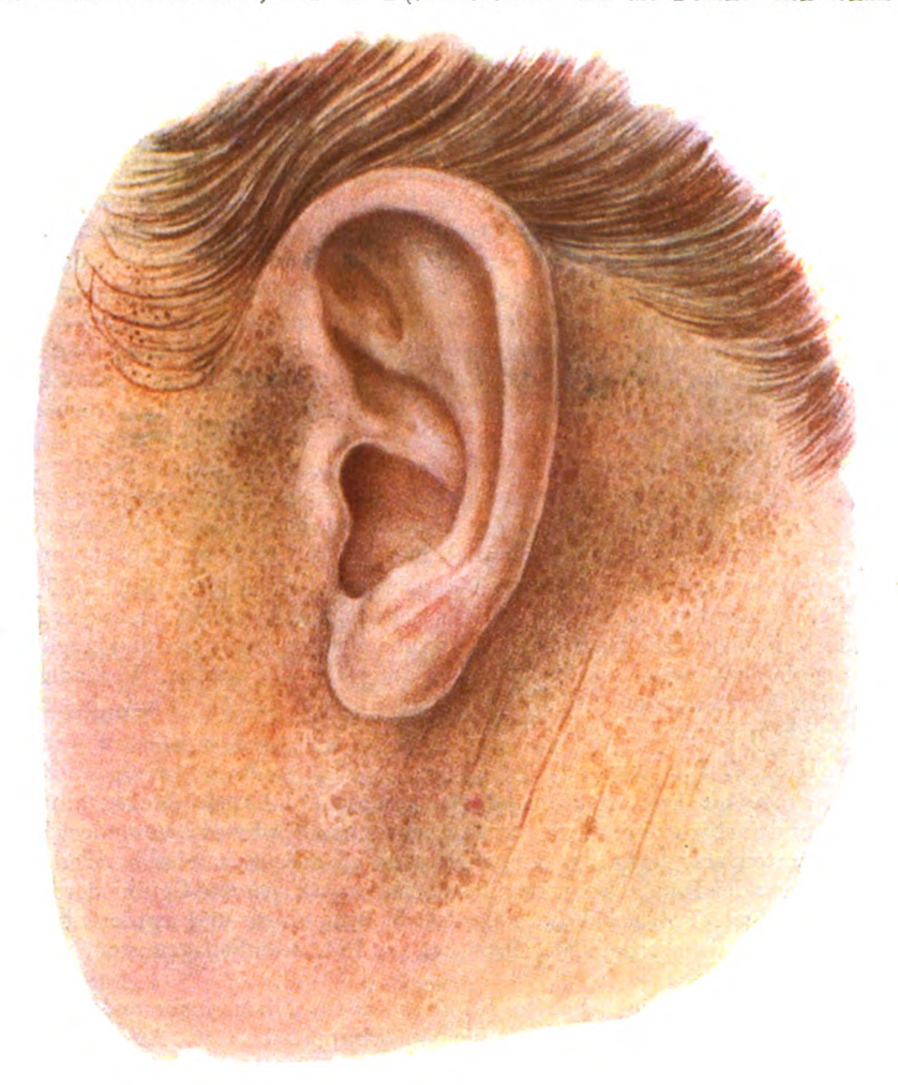


Abb. 1. (Fall 7, J. G.)

sieren. Die Follikel selbst sind durch kleinste schwarzbraune Einlagerungen erweitert. Insbesondere deutlich werden diese schwarzen Follikelpfröpfe an den seitlichen Gesichtspartien. An den Wangen sind die Veränderungen geringer ausgesprochen, an den Seitenpartien des Kinns wieder etwas deutlicher.

Halswärts verliert sich die Affektion in Kragenhöhe und läßt die unteren Partien des Halses frei. Am intensivsten ist die Gegend vor und hinter dem Ohr verfärbt. Hier sind die komedonenartigen Follikelpfröpfe reichlich zu sehen. Das Ohrläppchen zeigt geringe Desquamation. Hinter dem Ohr sieht man zum

Teil vereinzelt, zum Teil mehr in Gruppen gestellte kleinste follikuläre braune Knötchen mit erweitertem Follikeltrichter. An den Knötchen selbst fast keine Entzündungserscheinungen (s. Abb. 1).

Rückenwärts reicht die Affektion ebenfalls ungefähr 2 Finger breit unter die Haarnackengrenze. Nach abwärts ziehend findet man noch reichlich follikuläre Knötchen, die der Haut beim Darüberstreifen eine eigentümlich rauhe, reibeisenartige Beschaffenheit verleihen.

An den oberen Extremitäten findet man an der Streckseite des Handrückens, sowie an der Streckseite des Unterarmes bräunliche Einlagerungen in den einzelnen Follikeltrichtern ohne Entzündungserscheinungen der Umgebung. Vom Handrücken breitet sich die Affektion fingerwärts bis über die Streckseite der Grundphalanx aus. Die Beugen bleiben vollständig frei, der Oberarm ist frei, dagegen findet man in der vorderen Achselfalte die Follikel durch intensiv schwarze Pfröpfe erweitert. Die Erscheinungen sind rechts und links gleich ausgesprochen.

Im Frühjahr 1919 kam Pat. abermals in die Klinik und gab an, daß sie die ihr seinerzeit angeratene Behandlung bis Mai eingehalten hätte. Anfangs Januar 1919 habe sie wieder zeitweise den Spiritus in Anwendung genommen.

Es bietet sich nunmehr folgender Stat. praes.: Im Gegensatz zu dem Befund vom Dezember 1917 sieht man, daß das Capillitium bis auf eine geringe Stelle am Scheitel abgeblaßt ist. Die Schuppen sind vollständig geschwunden, insbesondere fehlen die manschettenartigen Umscheidungen. Das Gesicht zeigt insgesamt eine etwas intensive Bräunung, umschriebene Flecken sind an der Stirn nur ganz vereinzelt, an den Wangen überhaupt nicht, am Kinn etwas reichlicher zu sehen; Erweiterungen der Follikel fehlen. Am stärksten ist die fleckförmige Pigmentierung noch hinter der Ohrmuschel, doch auch hier hat die Intensität abgenommen.

Der Hals zeigt etwas stärkere Pigmentierung, doch ganz gleichmäßig ohne Flecken. Pigmentierung am Nacken ist geschwunden, hier sieht man noch einzelne erweiterte Follikel. Die Haut ist beim Darüberstreifen ganz glatt und geschmeidig. Schuppenbildung weder am Nacken noch am Hals nachweisbar. Veränderungen, wie in der Krankengeschichte an den Händen und in der Achselfalte beschrieben, sind vollständig geschwunden.

Fall 8. J. R., Haushalt.

Anamnese: Die Affektion begann vor ca. 1 Jahr mit Jucken am ganzen Körper und insbesondere stark auf der behaarten Kopfhaut. Veränderungen im Gesicht traten erst gegen die Sommermonate zu auf. Zeitweise bestand Jucken und Spannen der Haut. Beim Darüberstreifen ergab sich das Gefühl der Rauheit und Unebenheit. Pat. stand die ganze Zeit in Behandlung und wurde mit den verschiedensten Salben behandelt. Brot hat die Pat. reichlich genossen, und zwar stets aus Wien.

Stat. praes.: Die behaarte Kopfhaut allenthalben, insbesondere aber an den Partien über den Schläfen mit kleinen Schuppen besetzt. An vielen Haaren sieht man in verschiedenen Abständen von der Kopfhaut kleine manschettenartige Umscheidungen der Haare. Die Umscheidungen sind bis 1 mm lang, lassen sich am Haar prompt verschieben, fallen auf Beklopfen nicht ab.

Das Gesicht im ganzen zeigt Verfärbung. Besonders intensiv ist diese an der Glabella, den Augenbrauenbogen, den oberen Partien der Wange. Etwas blasser erscheint die Stirnhaargrenze, auffallend blaß sind die Augenlider, insbesondere die unteren. Die weiße Verfärbung unterhalb der Augenlider setzt sich ziemlich scharf in kleinen Bogenlinien gegenüber der Haut der Wangen ab. Bei näherer Betrachtung sieht man an den Seitenpartien der Schläfen spärlich follikuläre Knötchen; die Follikel sind durch ziemlich mächtige Pfropfen verschlossen. Die Knötchen sind alle weit unter stecknadelkopfgroß, blaß und zeigen keine ent-



zündlichen Erscheinungen. Beim Darüberstreifen fühlt man die die Follikel füllenden Hornmassen sehr deutlich. Dazwischen und insbesondere gegen die Medianlinie zu findet man zahlreiche unscharf abgesetzte, stecknadelkopf- bis linsengroße kaffeebraune Verfärbungen. Viele von diesen Flecken sind an der Oberfläche mit Schuppen besetzt. Der Farbenton dieser Hornlamellen ist graugrün.

Auch an den Wangen findet man, wie früher beschrieben, Knötchen. Die Schuppenbildung ist hier deutlicher ausgesprochen wie auf der Stirne. Zu beiden Seiten des Kinns stehen die Knötchen dicht gedrängt und es ist um einige zu Entzündungserscheinungen, ja sogar zu Pustelbildung gekommen. Neben diesen fleckförmigen Pigmentierungen sieht man allenthalben, insbesondere an der Stirne und am Kinn circumscripte Stellen, die blaß sind. Die Ohrmuschel ist insbesondere im oberen Anteil graugrün verfärbt, die Follikelmündung erweitert, die Oberfläche vor allem an der Innenseite der Ohrmuschel mit klein-lamellösen Schuppen besetzt. Die Haare hinter dem Ohr zeigen wieder reichlich Umscheidungen.

Nach abwärts reicht die Affektion, allmählich an Intensität abnehmend, bis in die Gegend der Clavicula beiderseits. Vor allem sind am Hals die kleinen fleckförmigen Pigmentierungen neben circumscripten weißen Stellen auffallend.

Die Hände der Pat. sind frei, dagegen findet man an den Streckseiten über dem Radius zahlreiche gelblich gefärbte Knötchen, follikulär angeordnet mit zentralen Hornpfröpfchen. Entzündungserscheinungen fehlen auch hier vollständig. Der Oberarm ist frei.

In der Nabelgegend, und zwar im weiten Umkreis vereinzelte follikuläre Hyperkeratosen, die an manchen Stellen mehr gruppiert, im allgemeinen einzeln stehen.

Fall 9. C. B., 73 Jahre alt, Haushalt.

Anamnese: Die Affektion besteht angeblich seit 3 Wochen und verursachte starken Juckreiz. Pat. ist seit einem halben Jahr in Wien.

Stat. praes.: Die Kopfhaut leicht gerötet, mit lamellösen weißen Schüppchen besetzt, besonders an den Seitenpartien der Schläfen. An ziemlich vielen Haaren findet man in verschiedenen Abständen 1—2 mm vom Haarboden entfernt, weiße, manschettenartige Umscheidungen, die vom Haar nicht abklopfbar sind, sich am Haar leicht verschieben lassen. Die Umscheidungen sind verschieden groß, die größten erreichen eine Länge von 1 mm.

Die Haut des Gesichtes zeigt intensiv braune Verfärbung, insbesondere in der Kinngegend, Oberlippe, Nase und Seitenpartien der Schläfen. Die Haut an der Stirn, insbesondere der Tubera frontalia ist lichter gefärbt. Die Affektion erstreckt sich nach abwärts bis an die oberen Partien des Halses, von da an ist die Verfärbung mehr fleckförmig und reicht auf der Brust ungefähr handbreit nach abwärts. Während die Ausbreitung der Affektion vorne dem Ausschnitt eines Frauenhemdes entspricht, hören die Veränderungen am Rücken über dem oberen Rande des Trapezius, in der Mittellinie ungefähr fingerbreit über der Vertebra prominens auf. Im Gesicht sieht man bei näherer Betrachtung zahlreiche stärker pigmentierte Stellen, die mit einander konfluieren und dann unregelmäßig abgegrenzte Herde bilden. Die Augenlider sind mitbefallen. Die Partie unmittelbar unterhalb der Augenlider selbst scheint ausgespart. Zwischen diesen dunkler pigmentierten Flecken und Herden sieht man kleine, mehr rot gefärbte Hautstellen; über den intensiv braun gefärbten Hautpartien ist stellenweise eine zarte kleieförmige Desquamation. Vorwiegend findet sich diese an den Seitenpartien der Wange, im Augenbrauenbogen. Die Nasenspitze ist mit reichlicheren Hornschuppen bedeckt. Am Nasenrücken ist eine kleine circumscripte Stelle fast ausgespart. An der Nasenspitze finden sich in den Follikeln kleine braune



Pfröpfchen. Die Ohrmuscheln zeigen die stärksten Veränderungen am äußeren Rande. Hier sind ziemlich mächtig grünliche, festhaftende Schuppen aufgelagert. An den Randpartien dieser Schuppenauflagerungen sieht man erweiterte Follikel mit grauen, schmutzigen Einlagerungen. Die Ohrmuschel ist in toto befallen, frei ist nur der äußere Gehörgang. Das rechte Ohr ist im allgemeinen stärker befallen als das linke. Während die Verfärbung am Hals noch mehr gleichförmig ist, lösen sich die Veränderungen an den oberen Partien des Rumpfes in zahlreiche kleine, zum Teil längsovale, kaffeebraun gefärbte Fleckchen auf, zwischen denen auffallend weiße Stellen eingestreut sind. Auch mehr lividrote Flächen finden sich dazwischen, so daß das Aussehen ein buntes wird.

Kleinfleckige Pigmentierung und stärkere Desquamation ist in der vorderen Achselfalte und in der Cubita.

Die Schleimhäute sind frei. Die Affektion grenzt sich gegenüber dem Lippenrot scharf ab.

Fall 10. K. P., 35 Jahre alt, Hilfsarbeiterin.

Anamnese: Die Affektion begann angeblich vor 3 Monaten mit einer Rötung im Gesicht und an den Händen. Allmählich rückte die Rotfärbung an den Händen nach aufwärts über den Unterarm vor. Pat. gibt an, daß ihr die Affektion ziemlich starken Juckreiz bereitete. Sie wurde bereits von einem Privatarzt mit einer grünen Salbe behandelt.

Stat. praes.: Die Kopfhaut leicht gerötet. An den Kopfhaaren reichlich Nisse. Schuppenbildung nur an den Seitenpartien in ganz geringem Ausmaß.

Im Gesicht fällt die Braunfärbung auf. Diese ist am deutlichsten an den Seitenpartien der Wangen und über der Tubera frontalia. Die Braunfärbung ist keine gleichmäßige, sondern sie setzt sich aus verschieden großen, bis linsengroßen Fleckchen, die stellenweise miteinander konfluieren, zusammen. Nur über den Wangen ist die Verfärbung eine mehr gleichmäßige, doch löst sie sich auch hier an den Randpartien in einzelne Maculae auf. Zwischen den braunen Flecken sieht man, gering an Zahl, einzelne mehr rot gefärbte. Das Aussehen ist insbesondere an den Seitenpartien der Stirne ein scheckiges. Das Bild wird noch bunter durch die Einstreuung von zahlreichen weißen Hautstellen. Die Größe derselben ist höchstens linsengroß. Weniger befallen erscheinen die Unterlippe, die Haut um die Mundwinkel und die an die Unterlippe angrenzenden Hautpartien. Die Mundschleimhaut ist blaß, sonst ohne Veränderung. Erweiterung der Follikel findet man nur vor dem Ohr. Die Follikel sind hier mit graugrünen Pfröpfchen erfüllt, beim Darüberstreifen fühlt man die Einlagerungen deutlich.

Die Ohrmuschel ist ebenfalls etwas intensiver pigmentiert und besonders am äußeren Rande findet man Erweiterung der Follikel. Die Partie vor dem Ohr, sowie hinter der Ohrmuschel zeigt außer einer stärkeren Rötung kleinlamellöse Abschilferung. An den Seitenpartien des Halses ist die Braunfärbung kleinfleckig, auch sieht man hier kleinste Knötchen, die im Sinne der Spaltungsrichtung der Haut gestellte zarte Linien bilden. Besonders deutlich ist diese Anordnung an den rumpfwärts gelegenen Partien des Halses. Die einzelnen Knötchen sind follikulär gestellt und zeigen eine braunschwarze Verfärbung des Follikeltrichters.

An den oberen Partien des Thorax sieht man auch weiße Flecken in der intensiv fleckig gebräunten Haut. Die Affektion verliert sich allmählich ungefähr entsprechend dem Hemdausschnitt am Rücken, hört etwas über der Vertebra prominens halsbandförmig auf. Der Rücken ist frei.

An den oberen Extremitäten fühlt die Haut sich trocken, rauh an. Die Rauhigkeit wird durch kleinste follikuläre Hornpfröpfe bedingt. Das Dorsum der rechten Hand ist frei bis auf die Grundphalanx des Mittel- und Ringfingers, wo man ebenfalls kleine schwarze, follikuläre Einlagerungen bemerkt. An der linken Hand ist



der Befund ziemlich ähnlich, nur ist hier auch am 2. und letzten Finger am Dorsum über der Grundphalanx eine leichte follikuläre Einsprengung zu sehen.

In der vorderen Axillarfalte, sowie in der Achselhöhle kleinste follikuläre Knötchen. Auch hier sind die Follikel wohl nur in ganz geringer Zahl im Zentrum mit kleinen Hornpfropfen erfüllt.

Stärkere Veränderungen findet man wieder in der Bauchgegend, und zwar entsprechend der Kleiderbundfalte nach abwärts bis 2 Querfinger breit über dem Mons veneris. Hier sieht man zahlreiche blaßrote, vorwiegend aber intensiv braune Flecke von Stecknadelkopf- bis Linsengröße, zum Teil miteinander konfluierend. Die kleineren Flecke sind auch hier follikulär angeordnet. Die Affektion ist nur auf der Vorderseite ausgesprochen, an den Seitenpartien des Stammes nehmen die Veränderungen allmählich an Intensität ab, der Rücken ist vollständig frei. Die unteren Extremitäten sind frei. Geringe Lymphdrüsenschwellung in der Axilla und in inguine.

Nach Ablauf eines Jahres kam Pat. abermals an die Klinik und es wurde folgender Status praesens erhoben:

Das Gesicht zeigt eine geringe Braunfärbung, es sind unscharf abgesetzte Flecke nur bei genauer Betrachtung bemerkbar. Die Rötung ist ganz gering. Schuppenbildung fehlt vollständig.

Die behaarte Kopfhaut ist fast normal, zeigt an den Seitenpartien oberhalb der Ohrmuschel ganz geringe Desquamation. Eine leichte, braune, kleinfleckige Verfärbung findet sich an den Seitenpartien des Halses, vorwiegend follikulär. Am Stamm, besonders unterhalb der Brüste beiderseits finden sich leichte bräunliche Flecke, die Axillarfalte beiderseits ist etwas stärker pigmentiert. Vor dem Ohrmuschelansatz findet man an circumscripter Stelle ungefähr bis zum unteren Eingang des äußeren Gehörganges die stärksten Veränderungen; hier sind auch noch kleine weiße Fleckchen in geröteter Haut.

Fall 11. L. A., 27jährige Frau, privat.

Anamnese: Die Affektion begann vor 1 Monat mit dunklen Flecken zu beiden Seiten der Schläfen. Allmählich trat auch Schuppenbildung auf und das Leiden verbreitete sich über das ganze Gesicht. Pat. gibt an, daß die Affektion zuerst mit Jucken verbunden war. Pat. war immer in Wien, Kaffee bereitete sie sich aus Getreidekörnern.

Stat. praes.: Vor allem ist befallen die Stirne, Seitenpartien der Schläfen und die Wangen, Nasenrücken und Nasenspitze; die Umgebung des Mundes und das Kinn bleiben mehr frei. An der Stirne bis zur behaarten Kopfhaut reichend, finden sich graugrüne ziemlich festhaftende Schuppen. Neben reichlicher Zahl von braunen Flecken sieht man auch kleine, ca. stecknadelkopfgroße, weiße Stellen und vereinzelte, unscharf abgegrenzte blaßrote Maculae. Insbesondere gegen die Haargrenze zu fällt eine Erweiterung der Follikel auf. Die Follikelmündungen sind mit gelblichen, kleinen Hornpfröpfen erfüllt. Die Affektion reicht nach abwärts bis über den Augenbrauenbogen. Die Ober- und Unterlider sind frei.

An der Nasenwurzel und dem Nasenrücken sind auch Veränderungen wie an der Stirne. Zu beiden Seiten der Schläfen sieht man zahlreiche stecknadelkopfgroße, auffallend lichte Maculae, die leicht unter dem Niveau der Haut gelegen scheinen. Die Haut als solche ist stärker pigmentiert und reichlich mit kleinen, festhaftenden, gelben Schuppen besetzt. Durch dieses Nebeneinander sieht die Haut wie gesprenkelt aus. Nasenwärts nehmen die Veränderungen an Intensität ab, und hier sind die Schuppenauflagerung und Pigmentation in Gruppen angeordnet, so daß eine netzförmige Zeichnung zustande kommt. Auch blaßrote Fleckchen sind an dieser Stelle zahlreich. Am Nasenrücken besteht geringe Ab-



schuppung und Pigmenthäufung. An der Nasenspitze tritt wieder die follikuläre Hyperkeratose mehr in den Vordergrund.

Die Umgebung des Mundes scheint fast vollständig frei. Die Affektion verliert sich allmählich am unteren Rande des Unterkiefers. An den Ohrmuscheln besteht eine leichte Rauhigkeit, insbesondere am Rande und an den Ohrläppchen. Der Hals ist bis auf einen schmalen Streifen in der Gegend des Sternocleidomastoideus frei. Insbesondere sind die Beugungsfalten und Furchen frei von Erscheinungen. Die Veränderungen, die wir über dem Sternocleidomastoideus finden, bestehen aus kleinsten braunen Knötchen, die minimalste Schuppenbildung aufweisen.

Die Mundschleimhaut ist frei. Das Lippenrot zeigt dunkle Färbung und man sieht auch hier auffallende Trockenheit. Gegen die Schleimhaut zu hören die Veränderungen auf.

Der Stamm der Pat. ist frei von Erscheinungen. Die vordere Achselfalte ist etwas stärker pigmentiert. Eine mehr gleichmäßige dunkle Verfärbung zeigen die Oberarme beiderseits. Die Haut fühlt sich hier auffallend trocken an.

In der Ellenbogenbeuge findet man beiderseits circumscripte bis linsengroße, weiße Maculae. Die Haut an diesen Stellen zeigt keine Zeichen von Atrophie. Dazwischen sieht man kleine, follikuläre blaßgelbe Knötchen, die in der Mitte wieder einen kleinen dunklen Pfropf zeigen.

Hohlhände und Handrücken, ebenso wie Finger sind frei. Über den Knien stärkere Schuppenbildung, am Oberschenkel ein leichter Lichen pilaris.

Pat. kommt im Februar 1919 wieder an die Klinik und gibt an, daß sie seit ihrer Entlassung aus dem Spitale im Februar 1918 nichts unternommen habe.

Nunmehr bietet sich folgender Befund: Das Krankheitsbild zeigt wesentliche Besserung, vor allem fehlen die in der Krankengeschichte beschriebenen Schuppen im Gesicht vollkommen, auch die Erweiterung der Follikeltrichter ist nicht mehr nachweisbar. Die rote Komponente fehlt fast vollkommen und das Gesicht erscheint nur etwas intensiver gebräunt, besonders an den Wangen und am Nasenrücken. In dieser mehr gebräunten Haut findet man zahlreiche, zum Teil konfluierende, stecknadelkopfgroße, weiße Fleckchen ohne Zeichen von Atrophie, nur in der Schläfengegend sind noch zum Teil braune Flecke, die ganz geringgradige Schuppen haben. Von da erstrecken sich die Veränderungen seitwärts in die behaarte Kopfhaut. An den unteren Seitenpartien der Wangen, unmittelbar vor dem Ohr findet sich Braunfärbung und nasenwärts eine flaumige Behaarung, die bis über den Unterkieferwinkel sich erstreckt. Die Veränderungen sind beiderseits gleich. Der Hals, Kinngegend, Oberlippe, zeigen normale Beschaffenheit.

An den oberen Extremitäten ist nur an der Streckseite stärkere Pigmentierung als an den Beugeseiten. Einzelne Efflorescenzen lassen sich daselbst nicht beobachten. An den Haaren sind vereinzelte manschettenartige Umscheidungen. — Der Körper ist frei.

Fall 12. A. E. 42jährige Geschäftsfrau.

Anamnese: Die Patientin geht nur ihrer häuslichen Beschäftigung nach. Die Affektion besteht seit 1 Jahr. Pat. war immer in Wien und hat während der ganzen Kriegszeit das Wiener Brot gegessen. Eine Salbe hat Pat. nie verwendet, nur zeitweise machte sie sich Dunstumschläge mit Wasser.

Stat. praes.: Das Gesicht zeigt besonders an den Seitenpartien der Wangen, geringeren Grades an den unteren Partien der Schläfen intensive Schwarzfärbung, auch die übrigen Gesichtspartien sind etwas stärker pigmentiert. Nach abwärts reicht die Verfärbung bis an die Halspartien. Insbesondere an den Stellen der stärksten Verfärbung ist diese mehr fleckförmig und setzt sich aus kleinen un-

regelmäßig begrenzten Maculae zusammen. Auch einzelne kleine weiße Fleckchen sind wahrnehmbar. Desquamation fehlt vollständig.

Die behaarte Kopfhaut bei der Pat. ist vollständig frei und auffallend blaß. Ohrmuschel, Nase, Glabella sowie Kinn, Oberlippe, Unterlippe und Augenlider sind frei; Mundschleimhaut ist frei. Während an den Seitenpartien des Gesichtes die einzelnen Fleckchen miteinander reichlich konfluieren und der Farbenton stellenweise livides Rot darstellt, findet man am Hals braune Fleckchen von unter Stecknadelkopf- bis Stecknadelkopfgröße. Diese Fleckchen stehen disseminiert, nur an manchen Stellen sind sie halsbandartig zu zarten Streifen aneinandergereiht. Mit dem Kragenausschnitt verlieren sich die Erscheinungen ziemlich plötzlich. Am Halse selbst sind sie sowohl an der Vorderseite, als auch an den Seitenpartien ziemlich gleichmäßig, direkt über der Wirbelsäule in etwas geringerer Anzahl.

Am Körper findet man an der Pat. nur in der vorderen Achselfalte kleine, kaffeebraune Fleckchen, ebenso in der Kleiderbundgegend. Der übrige Körper ist frei von Erscheinungen.

Befund am 16. Januar 1919: Der Zustand der Patientin hat sich seit der letzten Besichtigung, Februar 1918, nicht wesentlich geändert. Pat. gibt an, daß vorübergehend eine stärkere Verfärbung an den Händen aufgetreten sei, die jetzt wieder abgeblaßt ist; auch im Gesicht, meint die Pat., hat die Schwarzfärbung zugenommen. Pat. wäscht sich und hat sich immer mit der gewöhnlichen K.V.-Seife gewaschen.

Die Wangen sind am stärksten verändert, schmutzig braun verfärbt, oberhalb des Augenbrauenbogens, an den Schläfen ist der Farbenton etwas lichter. Schuppenbildung ist an den Wangen nicht zu sehen, ebenso ist die Rotfärbung fast gänzlich geschwunden. Das ganze Gesicht hat eine zarte, flaumartige Behaarung. An der Stirn sieht man Veränderungen in geringer Intensität, sie nehmen gegen die Stirnhaargrenze rasch ab. An der Stirn ist eine ganz geringe Desquamation. Am Hals, wie in der Krankengeschichte vermerkt, finden sich einzelne Fleckchen, an Zahl haben sie vielleicht ebenso wie an Tönung zugenommen.

Eine Progredienz an den Brüsten oder im Nacken ist nicht zu konstatieren. Die Achselhöhle ist etwas dunkler pigmentiert, einzelne Fleckchen sind hier nicht mehr nachweisbar. Am Oberarm finden sich angrenzend an die vordere Achselfalte bis linsengroße Stellen, über denen die Haut einen leicht atrophischen Charakter aufweist. (Pat. hat vor 20 Jahren 98 kg gewogen.) Einzelne Fleckchen sind noch in der Kleiderbundgegend zu sehen.

Die Hände erscheinen an der Streck- und Beugeseite intensiv pigmentiert, die Färbung nimmt proximalwärts ab und verliert sich in der Gegend des Ellenbogengelenks.

Fall 13. H. Schw., 62 Jahre alt. Lehrerswitwe.

Anamnese: Die 62jährige Patientin lebte in letzter Zeit ständig in Wien. Bis auf eine Hautaffektion in der Jugend, die angeblich mit Bromgenuß in Zusammenhang stand, stets von Hauterscheinungen frei. Affektion begann im Sommer 1917 mit starkem Jucken an der Kopfhaut und an den Armen. Gleichzeitig mit dem Jucken trat eine Rötung der behaarten Kopfhaut auf. Pat. verwendete Klettenwurzelöl und Frostsalben. Bald hernach bemerkte Pat. zarte Abschilferung der Haut, dann fleckige Pigmentation.

Stat. praes.: Das ganze Capillitium ist blaßrot verfärbt, mit kleinlamellösen, gelblich weißen, ziemlich fest haftenden Schuppen bedeckt. An den Haaren findet man, verschieden weit von der Kopfhaut entfernt, ziemlich reichlich Schuppen, die das Haar manschettenartig umgeben, nicht abklopfbar erscheinen, am Haar leicht verschieblich sind. Stirnwärts setzt die Schuppenbildung ziemlich scharf ab. Die



Stirne selbst, vorwiegend an den Tubera frontalia sowie die Seitenpartien der Schläfen. zeigen ein fleckiges Aussehen. An diesen Stellen ist die Färbung kaffeebraun und weiß gesprenkelt. Die rote Komponente ist nur sehr gering ausgesprochen, während gegen die Ohren zu die Rötung mehr vorherrscht. Nach abwärts reicht sie ungefähr bis an den Rand des Ohrläppchens. An der Stirne sieht man weißlich gefärbte, hirsekorngroße, grauweiße Knötchen, die flach prominent sind, dazwischen auffallend weiße Stellen, die leicht atrophisch erscheinen und ca. stecknadelkopfgroß sind. Dazwischen eingestreut sind ebenso große kaffeebraune Flecken ohne Desquamation an der Oberfläche. Gegen die Ohren zu sind die Pigmentflecke geringer, es überwiegen hier gerötete Stellen und kleine ektasierte Gefäße. Die weißen Stellen scheinen auch hier etwas unter dem Niveau. Das übrige Gesicht ist frei von Erscheinungen.

Im Nacken der Pat. findet sich ebenfalls starke Pigmentation, und hier sieht man zahlreiche kleinste, blaßrote Knötchen, die follikulär gestellt sind, im Zentrum einen kleinen Hornpfropf tragen. Beim Darüberstreifen hat man das Gefühl der Rauheit nur in ganz geringem Grad (als dürfte man über eine Bürste fahren).

Nach abwärts erstreckt sich die Affektion ungefähr bis zur Tiefe des Hemdausschnittes.

Der übrige Körper der Patientin ist ziemlich frei, nur an den Streckseiten der Extremitäten und zum Teil auch an den Beugeseiten ungefähr bis in die Mitte des Unterarmes reichend, ist die Haut trocken und zeigt fleckenförmige Verfärbung. In der Cubita und in der Axilla finden sich zahlreiche, nur ganz wenig prominente Knötchen mit Hornpfröpfen. Die Farbe dieser Knötchen ist die der normalen Haut.

Im Dezember 1918 kam Pat. wieder an die Klinik und es wurde konstatiert, daß sich das Bild seit März 1918 wesentlich verändert hat. Das Capillitium ist nur leicht gerötet, jedoch ohne Schuppen; die Haare sind ebenfalls ohne Auflagerungen. Das Gesicht zeigt normale Beschaffenheit, Veränderungen finden sich nur in geringem Grade in der Mitte der Stirn und an der Stirnhaargrenze; diese nehmen schläfenwärts an Intensität zu und erreichen fast den Augenbrauenbogen. Im Nacken sieht man einige ephelidenartige Pigmentierungen. Ebenso sieht man noch die Haut verändert zu beiden Seiten der Ohrmuscheln. Es finden sich hier zahlreiche, auffallend weiße Fleckchen, während die Umgebung nur in ganz geringem Grade und nur partienweise, insbesondere vor den Schläfen etwas stärker pigmentiert erscheint. Die weißen Fleckchen glänzen etwas stärker, zeigen aber durchaus keine Zeichen der Atrophie. Die Extremitäten sind vollständig frei, die Achselfalte ist frei, zeigt nur in ganz geringem Grade diffuse Pigmentierung. Stärker pigmentiert ist die Haut an den Kontaktstellen zwischen Mamma und Thorax; an der Peripherie löst sich diese mehr gleichmäßige Pigmentierung in kleine, stecknadelkopfgroße Fleckchen auf. Der Farbenton ist wesentlich abgeblaßt gegenüber dem Zustande im März. Die Rötung ist auch vollständig geschwunden, Schuppen sind nirgends nachweisbar.

Fall 14. M. W., 34 jährige Köchin.

Anamnese: Affektion begann im März 1918 in der Gegend des linken Auges. Die Affektion breitete sich allmählich über der Wange aus, im Mai trat derselbe Prozeß an der linken Wange auf. Die Pat. ist erst seit Mai in Wien und war vorher 1 Jahr in Lublin.

Stat. praes.: Das Gesicht erscheint besonders an den Seitenpartien der Wangen und in der Gegend der Augenbrauenbogen intensiv braun verfärbt, die Haut der Stirne, der Nase und des Kinns zeigt fleckiges Aussehen. Die Stirnfalten erscheinen ausgespart. Am behaarten Kopf verliert sich die Verfärbung ziemlich plötzlich. Außer geringer Desquamation am Capillitium (Seborrhöe) finden



sich an der behaarten Kopfhaut und an den Haaren keine pathologischen Erscheinungen.

Nach abwärts reicht die Verfärbung, allmählich an Intensität abnehmend, ungefähr über das Manubrium sterni. Die verfärbte Zone entspricht dem Ausschnitt einer Bluse. Ohrwärts ist ein schmaler, stark behaarter Streifen fast pigmentfrei, unmittelbar dahinter vor dem Ansatz der Ohrmuschel ist ein ca. 1 cm breiter, intensiv brauner Streifen, der mit der Spitze des Ohrläppchens etwa abschneidet. An den stärkst veränderten Stellen über der Wange ist die Verfärbung mehr gleichmäßig, in den mittleren Partien am Rande sind die Fleckchen einzelstehend ca. stecknadelkopfgroß; der Farbenton ist bronzebraun. Die Follikel erscheinen allenthalben etwas erweitert und mit graugrünen Pfröpfchen besetzt. An der Stirne sind die Fleckchen disseminiert, vorwiegend stecknadelkopf-, jedoch auch vereinzelt linsengroß.

An der Nase ähnliche Veränderungen wie an der Stirne, die Gegend der Nasolabialfalte erscheint ebenso wie der seitliche Nasenflügel frei; intensivere Färbung beginnt erst ungefähr 1 cm vom inneren Augenwinkel beiderseits. Die Umgebung des Mundes, die Lippen, ebenso wie die Mundschleimhaut sind frei. Die Ohrmuschel als solche erscheint nur etwas intensiver gefärbt, ohne Erweiterung der Follikel. Der Hals und die oberen Partien des Stammes sind ebenfalls mehr gleichmäßig gebräunt, doch im Farbenton bedeutend blasser als die früher geschilderten Hautpartien im Gesicht. Am Stamm findet man nur eine etwas stärkere Pigmentierung in der vorderen Axillarfalte, der übrige Stamm erscheint frei.

Die Injektion von Dopa 1 : 100 in die Brustwarze, sowie in die gebräunte Zone im Nacken hat keine stärkere Pigmentierung zur Folge. Probeexcision am 5. Juli aus der Gegend vor dem rechten Ohr, Heilung p. p.

Stat. praes. am 23. Januar 1919, ca. 6 Monate nach dem ersten Spitalsaufenthalt: Die Verfärbung hat keinen Fortschritt gemacht; was die Ausbreitung betrifft, so ist der heutige Befund mit dem Befund vom Juli 1918 identisch. Die Verfärbung ist an den Wangen am stärksten, an der Stirne nur geringgradig. Abgeblaßt ist nur die Ohrmuschel beiderseits. Als different von dem früheren Befund ist hervorzuheben, daß die Hautoberfläche an den Wangen, an der seitlichen Augenbrauengegend bis zum oberen Augenlid, ebenso, wenn auch in geringem Grade, die Stirne, eine leichte Desquamation aufweist. Die Schuppen sind sehr zart und weiß. Die Erweiterung der Follikel und die Füllung der Follikel mit Pfropfen ist vollständig geschwunden. Von Behaarung ist bei der Pat. an den befallenen Partien nichts zu bemerken. Eingesprengte, weiße, unterstecknadelkopfgroße Fleckchen insbesondere an den Seitenpartien der Wangen zeigen durchaus keine Zeichen von Atrophie. Leichtere Bräunung der Achselfalte besteht noch. — Die mit Dopa injizierten Stellen nicht kenntlich.

Fall 15. A. Sch., 52 Jahre alt, Haushalt.

Anamnese: Affektion begann vor $1^1/_2$ Jahren mit Jucken der Kopfhaut. Der Juckreiz trat später auch am Stamm, insbesondere am Rücken und in der Bauchgegend auf. Pat. wurde bisher mit Borsalbe und Salicylspiritus behandelt. Sie ist in letzter Zeit ständig in Wien gewesen und hat das Wiener Brot gegessen.

Stat. praes.: Das Gesicht der Pat. ist frei, befallen erscheinen nur die der Haargrenze zunächstliegenden Anteile der unbehaarten Gesichtshaut und die Ohrmuscheln. Die Gegend über den Tubera frontalia erscheint insbesondere stärker pigmentiert. Die Verfärbung ist eine mehr gleichmäßige und verliert sich, rasch an Intensität abnehmend, ungefähr daumenbreit über den Augenbrauenbogen.

Gegen den Haaransatz zu überwiegt die Rotfärbung, ebenso ist die gesamte Kopfhaut in geringem Grade gerötet und ziemlich reichlich mit kleinlamellösen,



ziemlich festhaftenden Schuppen bedeckt. Die Haare zeigen in einer Entfernung von 1—5 cm von der Kopfschwarte, besonders an der Schläfe und hinter den Ohren manschettenartige Umscheidungen von ca. $^1/_2$ bis 1 mm Länge. Diese liegen konzentrisch um das Haar, sind nicht abklopfbar, aber am Haar doch leicht verschiebbar. Die Schuppenbildung verliert sich hinter dem Ohr mit der Behaarung, die unbehaarte Haut hinter der Ohrmuschel ist stärker gerötet. Die Ohrmuschel insbesondere am oberen Rand ist leicht bräunlich verfärbt und zeigt zahlreiche, erweiterte Follikel, die graugrüne Pfröpfe tragen.

Im Nacken fühlt sich die Haut rauh und trocken an, die Hautfelderung tritt deutlich hervor und man sieht zahlreiche, gelbe, follikuläre Knötchen mit kleinen Hornpfröpfchen. In der Gegend des Sternocleidomastoideus ist eine stärkere, kleinfleckige Pigmentierung, im allgemeinen ist die Haut auch hier mehr gleichmäßig gebräunt, an der vorderen Seite sind die Follikel deutlich hervortretend und ziemlich reichlich mit kleinen Hornstacheln versehen; beim Darüberstreichen fühlt sich die Haut rauh an.

Unterhalb der Brust bis gegen den Nabel zu sind gleichfalls reichlich follikuläre Knötchen, gelblichbraun gefärbt, den früheren am Rücken beschriebenen gleichend und nur mit geringeren Hornstacheln. Deutliches Hervortreten follikulärer Knötchen an der vorderen Axillarfalte. Im Zentrum abermals kleinste, schwärzliche Einlagerungen.

Die Haut an den oberen Extremitäten ist frei bis auf eine stärkere, epheliden-artige Pigmentierung an der Streckseite des Unterarmes. — Mundschleimhaut und Zunge sind frei von Erscheinungen.

Auf Injektion von 5 Teilstrichen (1 : 100) Dopalösung in die Haut der rechten Halsseite und im Warzenhof erfolgt keine Pigmentierung.

Fall 16. V. S., 28jährige Stepperin.

Anamnese: Affektion begann vor 2 Monaten mit Jucken und Rötung vor dem rechten Ohr. Pat. hat zuerst Spiritus, dann Salbe, zum Schluß wieder Spiritus therapeutisch verwendet. Sie war immer in Wien und ißt das Wiener Brot.

Stat. praes.: Es finden sich im Gesicht der Pat. verschieden große, zum Teil konfluierende braune Flecken, neben diesen sieht man auch mehr gleichmäßig sich verteilende intensive Bräunung, in die weiße Flecken eingestreut sind. Stellenweise ist der Farbenton der dunklen Flecken mehr lividrot. Am meisten befallen sind die Seitenpartien der Wange vor dem Ohr. Gegen die Nasolabialfalte zu nehmen die Erscheinungen an Intensität ab, der Nasenflügel zeigt normale Haut, die mittleren Teile der Nase sind ebenso wie die Seitenpartien der Nasenwurzel mit scharfer Aussparung der inneren Augenwinkel und Augenlider stärker gebräunt.

Die Oberlippe zeigt auch ähnliche Veränderungen wie die Nase, mit dem Lippenrot verliert sich die Pigmentierung. Das Kinn zeigt normale Haut, nur an den Seitenpartien findet sich unregelmäßig abgegrenzt braunrote Verfärbung. Unterhalb des Unterkieferrandes ist die Haut bräunlich gefärbt und sind hier stecknadelkopfgroße, zum Teil einzelstehend, zum Teil konfluierend, intensiv braune Fleckchen eingesprengt.

Am Ohr treten die Veränderungen stärker hervor. Am Ansatz der Ohrmuschel gegen die behaarte Kopfhaut zu, setzt die Braunfärbung scharf ab, ebenso hinter der Ohrmuschel. Die Ohrmuschel ist als solche gelbrot gefärbt und zeigt im oberen Anteil leichte Schuppenbildung. Hinter dem Ohr löst sich die mehr gleichmäßige Verfärbung ungefähr 1 cm hinter dem Ansatz der Ohrmuschel wieder in einzelne Fleckchen auf.

Die Stirne zeigt über den Tubera frontalia und an der Stirnhaargrenze intensive braune Fleckchen. Gegen die behaarte Kopfhaut, die fast frei von Erscheinungen



ist, grenzt sich die Affektion sehr scharf ab. Nur wenig Haare zeigen insbesondere hinter der Ohrmuschel kleine manschettenartige Umscheidungen.

Am Hals sind die Hautpartien über dem Sternocleidomastoideus stärker pigmentiert, daselbst finden sich auch kleinste follikuläre Knötchen, die beim Darüberstreichen eine eigentümliche Rauhigkeit der Haut bedingen. Nach abwärts zu nehmen die Veränderungen ziemlich rasch ab und verlieren sich an den unteren Partien des Halses vollständig. Die Mundschleimhaut ist frei.

Die Haut am Stamm trägt insbesondere über der Wirbelsäule, an den Seitenpartien der Brust unterhalb der Mamma kleine, follikuläre, gelbbraune Knötchen mit graugrünen Hornpfröpfen. Ebensolche Knötchen finden sich am Oberarm, die Follikel treten auch stellenweise deutlich hervor.

Am Unterarm finden sich Knötchen besonders über dem Brachioradialis, an der Hand sind sie scharf auf die Streckseite beschränkt. Einzelne Knötchen sind noch über den Endphalangen. Die Hohlhand ist vollständig frei. Die Veränderungen sind an beiden Händen ganz gleich.

An den unteren Extremitäten besteht Lichen pilaris.

Stat. praes. am 21. Januar 1919: Wesentliche Veränderungen seit der Besichtigung im Juli 1918 sind nur insofern, als die Desquamation vollständig verschwunden ist. Die Verfärbung hat an Intensität vielleicht etwas zugenommen. Die Lokalisation ist noch ebenso wie damals, Ausbreitung peripherwärts ist nicht nachzuweisen. Die Hyperkeratose des Capillitium ist verschwunden. Dagegen ist fingerbreit unterhalb des linken Augenbrauenbogens eine Gruppe von follikulären, kleinen blassen, gelben Knötchen, die allenthalben zentral graugrüne Pfropfen tragen, neu hinzugekommen. Auffallend sind ganz zarte Lanugohaare an der Stirne, zwei Finger breit gegen die Augen vorrückend, an den Seitenpartien der Wange und an der Oberlippe. Die Schleimhäute sind frei.

Die Veränderungen am Stamm sind fast gänzlich geschwunden. Veränderungen an den oberen Extremitäten sind in der früher beschriebenen Lokalisation in Form von follikulären, kleinsten Knötchen mit zentralen Hornpfröpfen.

Am Ringfinger der rechten Hand über der Grundphalanx finden sich neben kleinen Knötchen auch Haare, ebenso über der Grundphalanx sämtlicher Finger der linken Hand.

Fall 17. A. D., Beamtin, 38 Jahre.

Anamnese: Pat. gibt an, immer in Wien gewesen zu sein, sie bemerkte die ersten Veränderungen im August 1918. Nach Sonnenbestrahlung wird Pat. angeblich nicht braun, sondern es tritt nur starkes Jucken auf. Im August 1918 trat, wie Pat. meint, im Anschluß an starke Sonnenbelichtung Juckreiz im Gesicht auf, dem vorübergehend an Nase und Wangen Braunfärbung folgte. Erst dann verwendete Pat. über Anraten ihres Arztes nachtüber eine Salbe. Zweimal hat Pat. die Salbe angewendet, welche sich nur sehr schwer und mit Benzin unter starkem Reiben von der Haut entfernen ließ. Da hierauf eine lebhafte Entzündung aufgetreten war, so wurden Pat. ärztlicherseits Umschläge empfohlen. Nach 14tägiger Applikation der Umschläge folgte wieder Salbenbehandlung. Seit 1 Monat verwendet Pat. nur Spiritus.

Stat. praes.: Befallen ist nur das Gesicht, die Kopfhaut ist vollständig frei. Die Affektion setzt scharf an der Stirnhaargrenze ab. Die Haut der Stirn ist bräunlich verfärbt, beim Darüberstreichen auffallend rauh. Bei näherer Betrachtung sieht man fast sämtliche Follikel erweitert und die Follikeltrichter besetzt von graugrünen Massen, in den Hautfalten sind die Erscheinungen an Intensität geringer. Augenbrauenbogen und Glabella sind wesentlich verändert, Nasenrücken, Nasenflügel und Nasenspitze zeigen lebhaftere Rötung und Zunahme der Follikeleinlagerungen an Größe. Oberes und unteres Augenlid scheinen ausge-



spart, die mehr vorspringenden Partien der Wangen sind leicht rot verfärbt und die Follikeltrichter wieder mit früher beschriebenen Pfröpfen besetzt. Die Affektion setzt scharf in der Nasolabialfalte ab.

Gegen die Seiten zu erscheint die Haut vor den Ohrmuscheln, die Ohrmuscheln selbst und die Haut hinter den Ohrmuscheln in den Krankheitsprozeß einbezogen. Während an allen anderen Partien Schuppenbildung nicht nachweisbar ist, sieht man an den Ohrläppchen kleine, gelbliche, ziemlich fest haftende Schuppen. Oberlippe und Unterlippe sind fast vollständig frei, in geringem Grade befallen scheinen die prominenten Stellen des Kinns.

Alter, Beruf.

Vor allem ist hervorzuheben, daß die Melanose Riehl zu den seltenen Dermatosen gezählt werden muß, da wir in der sehr frequentierten Ambulanz unserer Klinik — es dürfte die Zahl der in der Ambulanz neu erschienenen Patienten im Verlaufe des Jahres 1917/1918 mit 50000 wohl nicht zu hoch angesetzt sein — nur 15 Fälle von Melanose Riehl beobachten konnten. Die restlichen beiden Fälle entstammen der Privatpraxis meines Chefs und wurden zur genauen Beobachtung an die Klinik gewiesen. Es ist daher sehr begreiflich, daß Fachkollegen, die über geringes Material verfügen, nur ganz vereinzelt Fälle von Melanose Riehl sahen und da sie sich nur aus der Literatur orientieren konnten, leicht Gefahr liefen, ähnlich aussehende Erkrankungen mit der Melanose Riehl zu konfundieren. Wer aber das Bild einmal gesehen hat, dem prägt es sich so ein, daß ihm eine Verwechslung mit andern pigmentreichen Affektionen wohl nicht unterlaufen wird. Als Beweis dafür sei angeführt, daß unmittelbar im Anschluß an die erste Vorstellung der Fälle von Riehl in der Wiener Dermatologischen Gesellschaft (Sitzung vom 24. V. 1917) Groß und Nobl erwähnten, daß sie ähnliche Erkrankungen wohl in der letzten Zeit öfter gesehen hätten, sich jedoch über die auslösende Ursache nicht klar werden konnten.

Im Gegensatz zu der Seltenheit der Melanose Riehl sehen wir reichlichst die verschiedenen, oft mit Pigmentierungen einhergehenden Schädigungen durch Einwirkung äußerer Noxen wie Teeracne, Schmieröldermatitiden, Acne artificialis; bei Metallarbeitern ist deren gehäuftes Auftreten ja mit der Heranziehung von unzähligen Arbeitskräften zur Metallverarbeitung und Munitionserzeugung einerseits, andererseits mit der mangelhaften Bereitung und Verunreinigung der verschiedenen Öle, Salbengrundlagen und ähnlichen Substanzen erklärbar.

Nach dem Geschlecht entfallen von unseren 17 Fällen 13 auf Frauen, je 2 auf Männer und Kinder. Beruflich gehören die Patienten den verschiedensten Klassen an, unter den beiden Männern privatisierte der eine, der andere war Vertreter in verschiedenen Branchen. Die Frauen hatten vorwiegend nur häusliche Beschäftigung. Dem Lebens-



alter nach waren 2 im kindlichen Alter, 3 standen im 3. Dezennium, 4 im 4., 2 im 5. 1 im 6., 2 im 7. und 1 sogar im 8. Dezennium.

Mit Rücksicht auf die Seltenheit der Dermatose scheint es uns auch recht gewagt, Schlüsse zu ziehen, die sich auf die Bevorzugung eines bestimmten Geschlechtes oder bestimmter Altersklassen erstrecken. Da unsere beiden ersten Fälle Männer betrafen, so wäre die Annahme naheliegend gewesen, daß Männer häufiger befallen werden. Es kamen aber in der folgenden Zeit durchwegs Frauen und vereinzelt Kinder zur Beobachtung.

Wenn Scholtz die Melanose nie bei Soldaten gesehen hat, so dürfte dies nur einem Zufall zuzuschreiben sein. Ein ebensolcher zufälliger Befund ist es, wenn Arning die Affektion im Klimakterium sowohl bei Männern als auch bei Frauen ausschließlich findet und auf Grund seines Materials diesen physiologischen Alterserscheinungen besondere Bedeutung beimißt. Unter unseren Kranken finden sich recht jugendliche Individuen. Auch Saalfeld sah die Affektion bei Patienten, die vom klimakterischen Alter weit entfernt waren. Wir können bei unseren Fällen weder in bezug auf Alter noch Geschlecht ein konstantes Verhalten finden und möchten daher annehmen, daß die Schlußsätze dieser Autoren, da sie auf geringer Zahl von Beobachtungen basiert sind, keine allgemeine Geltung finden können. Wir müssen im Gegenteil sagen, daß weder Alter noch Beruf irgendwelche Begünstigung für das Auftreten der Melanose schafft.

Ätiologie.

Was die Ursache der Erkrankung betrifft, so haben die in dieser Richtung angestellten Versuche bisher kein verwertbares Resultat ergeben. Jedenfalls aber sind, wie Riehl abermals auf der Berliner Dermatologen-Tagung betonte, von außen einwirkende Reizmomente auszuschließen. Erkrankungen, bei denen ätiologisch Teer, Seifen, Paraffineinwirkung in Betracht zu ziehen sind, unterscheiden sich trotz weitgehendster Ähnlichkeit doch schon klinisch von der Melanose Riehl und sind außerdem wegen der bekannten Ursache den Hautschädigungen durch Kriegsersatzmittel beizuzählen. Der Annahme Riehls, daß mit Nahrungsmitteln die schädlichen Substanzen zugeführt werden, schlossen sich eine Reihe von Dermatologen an. Während Riehl in den für Brotbereitung herangezogenen Ersatzstoffen das schädigende Agens vermutet, zieht Blaschko den Kreis der in Betracht kommenden Nahrungsmittel weiter und lenkt die Aufmerksamkeit auf die verschiedenen, zur Margarinebereitung verwendeten Ersatzstoffe. Gegen die von Riehl geäußerte Möglichkeit, daß eine dem Dopa Bloch nahestehende Substanz die Veränderungen auslöse, führt Scholtz an, daß in Erfurt, wo die Puffbohne, aus der das Dopa zu gewinnen sei, auch



in Friedenszeiten genossen würde, eine ähnliche Affektion nicht beobachtet wurde. Ein durch längere Zeit an der Klinik mit der Puffbohne angestellter Fütterungsversuch blieb gleichfalls ohne Erfolg. Für eine Reihe von Fällen erkennen auch Galewsky und Hoffmann eine alimentäre Ursache an, ohne sich näher über das Nahrungsmittel, noch die in demselben enthaltenen Substanzen zu äußern.

Ein Moment, das für die Annahme Riehls spricht, liegt in dem zeitlich beschränkten Auftreten der Erkrankung. 12 von den 17 Patienten verlegen den Beginn des Leidens in den Zeitraum von Mai 1916 bis Mai 1917. Diese zeitliche Begrenzung des Auftretens der Melanose Riehl ist am besten damit zu erklären, daß einzelne Ersatzstoffe immer nur eine bestimmte Zeitdauer, bis eben der Vorrat erschöpft war, in Verwendung standen. Ziemlich allgemeine Anerkennung hat die Auffassung gefunden, daß die Einwirkung der unbekannten Substanz in engen Zusammenhang zu bringen ist mit den ultravioletten Strahlen des Lichtes.

Während jedoch die eine Gruppe die toxische Substanz als Sensibilisator anspricht, wird von Blaschko das Licht als Sensibilisator bezeichnet und können ebenso wie durch die Lichtstrahlen auch durch mechanische Irritation, wie Reibung usw. die unbekannten Substanzen zur Wirksamkeit gebracht werden. Auch Reiz durch Seborrhöe soll, wie Scholtz findet, gleich der Lichtwirkung das Auftreten der Melanose begünstigen. Die Frage, inwiefern die einzelnen Symptome der Melanose das Vorhandensein von Seborrhöe vortäuschen können, wird im Kapitel der Differentialdiagnose ausführlicher erörtert werden. Es soll nur vorweggenommen werden, daß sich die Wirkung der unbekannten Noxe nicht nur auf die reichliche Pigmentbildung erstreckt, sondern daß sie auch zu einer, wenn auch geringen follikulären Hyperkeratose führen kann. Mechanische Irritation, ebenso wie Seborrhöe mag für die Auslösung des Krankheitsbildes in wenigen Fällen verantwortlich zu machen sein, im allgemeinen aber ist der Einfluß des Lichtes an erster Stelle zu nennen. Es zeigt in dieser Hinsicht die Melanose Riehl Ähnlichkeit mit dem Xeroderma pigmentosum, wobei aber hervorzuheben ist, daß die behaarte Kopfhaut, eine vor Sonnenstrahlen geschützte Stelle, bei letztgenannter Erkrankung sehr selten Krankheitserscheinungen aufweist, bei der Melanose fast immer mitbefallen ist.

An dieser Stelle sollen auch die Beobachtungen von Kaupe, Klose und Stoeltzner erwähnt werden, da sie zeigen, daß auf bestimmter, alimentärer Basis Verfärbungen der Haut unter Lichteinwirkung zustande kommen können. Sie fanden bei Säuglingen, die mit Mohrrüben gefüttert wurden, eine eigentümliche gelbe Verfärbung der den Lichtstrahlen ausgesetzten Hautpartien. Schüßler konnte eine solche auch bei Erwachsenen nach Genuß von Mohrrüben beobachten. Wenn



auch diese Verfärbungen mit der Pigmentbildung durchaus nicht zu identifizieren sind, so zeigen sie doch den Einfluß, den die Lichtstrahlen auf verschiedene Veränderungen der Haut ausüben können.

Wenn wir alle Momente, die ursächlich in Betracht kommen können, berücksichtigen, so haben wir mit Sicherheit eine innere Einwirkung anzunehmen. Nur eine solche kann in genügender Weise die klinischen Eigentümlichkeiten, die fleckförmige Anordnung, die Auflösung in kleine Maculae an den Randpartien usw. aufklären. Die alimentäre Basis scheint durch das zeitlich beschränkte Auftreten der Erkrankung, sowie durch Verfärbungen, die bei bestimmten Nahrungsmitteln sich entwickeln, am besten gestützt.

Der Umstand, daß bei Annahme von alimentärer Noxe viel mehr Individuen von der Melanose Riehl befallen sein müßten, ist nur insofern aufzuklären, daß eben neben der gegebenen schädigenden Substanz noch weitere Veränderungen im Organismus selbst vorliegen müssen, bei deren Kombination erst die klinischen Symptome zur Entwicklung kommen können. Vielleicht wäre unter diesen die Ichthyosis zu nennen, die wir in Form des Lichen pilaris, der Xerodermie bei acht Fällen in den Krankengeschichten ausdrücklich vermerkt finden.

Beginn.

Die Veränderungen entstanden bei unseren Patienten mit einer einzigen Ausnahme allmählich im Laufe von mehreren Monaten. Fast stets geben die Patienten an, daß subjektive Beschwerden in Form von Juckreiz schon bei Entstehung der Veränderungen sich bemerkbar machten. Rötung und Schuppenbildung waren die ersten Zeichen, die von den Patienten bemerkt wurden. Nur in einem Falle kam es rascher zur Entwicklung unter lebhaften Entzündungserscheinungen. Wie der Beginn, so erfolgte auch die Ausbreitung der Affektion nur allmählich und blieb die Erkrankung, sobald sie eine gewisse Ausdehnung erlangt hatte, fernerhin stationär.

Lokalisation.

Vor allem zeigen die vorspringenden Anteile des Gesichtes, die seitlichen Partien der Wangen, die Stirne, die stärksten Veränderungen. Fast durchwegs ist aber auch die unbedeckte Haut unmittelbar hinter den Ohren Sitz von intensiven Veränderungen. Der Hals ist an der lateralen Seite meist verändert und sind hier nicht diffuse Verfärbungen, sondern nur eine dicht gedrängte Zahl von verschieden großen, gewöhnlich unterlinsengroßen Fleckchen bemerkbar. Die Zahl der Efflorescenzen nimmt gegen die Medianlinie zu ab, ebenso wird die Zahl rumpfwärts geringer. Ungefähr in einer Linie, die dem Halsausschnitt eines Damenhemdes entspricht, verlieren sich die Erscheinungen.



An den bedeckt getragenen Stellen des Körpers kommt es nur selten zu Veränderungen. Daß aber auch diese befallen sein können, zeigen außer unserer Beobachtung auch die mancher anderer Autoren. Es scheint, daß die Melanose in dieser Hinsicht sich ziemlich ähnlich verhält wie andere Dermatosen, bei denen auch die Lichteinwirkung eine gewisse Rolle spielt. Wie bei dem Xeroderma pigmentosum Kaposí die intensivsten Krankheitserscheinungen wohl im Gesicht und an den Händen auftreten, jedoch auch bedeckt getragene Stellen erkranken können, so ist ein ähnliches Verhalten auch bei der Melanose Riehl zu finden. Eine vor den Sonnenstrahlen relativ geschützte Stelle, die behaarte Kopfhaut, ist im Gegensatz zum Xeroderma pigmentosum bei der Melanose Riehl fast stets mitbefallen, und zwar erstrecken sich die Veränderungen unmittelbar von der Stirn auf das Capillitium und selten bleibt eine schmale, normale Zone ausgespart. Wenigstens konnten wir dieses von Saalfeld beobachtete Verhalten nur an wenigen Fällen sehen. In der behaarten Kopfhaut sind die seitlichen Partien angrenzend den Schläfen am intensivsten verändert, der Hinterkopf, sowie die Haut des Nackens bleiben stets frei.

An den bedeckt getragenen Stellen sind es vor allem jene, die einer stärkeren Reibung ausgesetzt sind, die Krankheitserscheinungen zeigen. Die vordere Achselfalte, sowie die Gegend des Kleiderbundes erscheinen in den wenigen Fällen, bei denen die nicht belichteten Stellen miterkrankt sind, befallen. Diesen der Reibung ausgesetzten Partien ist auch die nächste Umgebung des Nabels zuzuzählen.

An den Händen lokalisieren sich die Veränderungen an die Streckseiten der Finger, und zwar vorwiegend über der Grundphalanx, weniger schon über den 2. Phalangen, die Haut über den 3. ist fast stets frei.

Symptome.

Die durch die einzelnen Veränderungen gesetzte Entstellung ist in allen Fällen derart hervorragend, daß die Patienten gewöhnlich nur deshalb den Arzt aufsuchen. Das Gesicht zeigt scheckiges Aussehen und die Erscheinungen werden um so auffälliger, als sie sich in besonderer Intensität, wie im letzten Kapitel angeführt wurde, gerade in den hervorragenden Gesichtspartien finden. Bei näherer Betrachtung ergibt sich, daß sich die Veränderungen aus verschiedenartigen Teilsymptomen herleiten.

Am reichlichsten sind fleckförmige Pigmentierungen zu finden. Die Farbe der einzelnen Maculae schwankt von Hell- bis Dunkelbraun; die Efflorescenzen, die fast Linsengröße erreichen, stehen anfangs disseminiert, oft aber so dicht gedrängt, daß später größere diffuse Verfärbungen entstehen; letzteres Verhalten ist vorwiegend im Gesicht, und zwar an den Wangen und an der Stirne zu beobachten. Am Hals



stehen die Fleckchen fast stets in disseminierter Anordnung, sowie an den Rändern selbst ausgebreiteter Herde ein Auflösen in einzelne Maculae sichtbar ist.

Neben den verschieden intensiv gefärbten Fleckchen finden sich circumscripte depigmentierte Stellen, die blässer als die normale Haut scheinen und in scharfem Kontrast zu den dunklen Maculae stehen. Das Bild ist im Beginn der Erkrankung (sowie bei gleichzeitig bestehender Hyperkeratose) durch eine wenn auch nur an wenigen Stellen sichtbare umschriebene Hyperämie, deren Farbenton bläulichrot erscheint und die nirgends die Farbe einer lebhaften Entzündung zeigt, noch auffallender. Diese Hyperämie fanden wir besonders in jenen Fällen, bei denen wir frische Nachschübe genau in ihrer Entwicklung verfolgen konnten. Es zeigte sich, daß die anfangs auftretende Rotfärbung selbst bei peripherer Ausbreitung der Einzelefflorescenzen alsbald verschwand, so daß später nirgends um die Efflorescenzen ein roter Hof nachweisbar war, wie wir einen solchen bei artifiziellen Entzündungen fast nie vermissen.

Die Anordnung der Fleckchen ist vorwiegend follikulär. In gleicher Weise ist auch die Hyperkeratose, wenn sie überhaupt vorhanden ist, insbesondere an den Follikel gebunden, und man sieht die einzelnen Follikeltrichter erweitert und mit gelblichgrauen comedoartigen Pfropfen erfüllt. Die diffuse Hyperkeratose, die oft, aber nicht immer nachweisbar ist, zeigt sich in einer ganz zarten Abschilferung der Haut, so daß diese, wie Riehl anführte, „wie mit Mehl bestaubt" aussieht.

Abb. 2.

An den Extremitäten, sowie auch an den bedeckt getragenen Stellen des Körpers tritt gleichfalls die follikuläre Anordnung deutlich in Erscheinung, und hier ist ausschließlich Pigmentvermehrung und fast nirgends Hyperämie nachweisbar.

An den Fingerrücken sind die Follikeltrichter deutlich erweitert und mit Hornpfröpfen besetzt. Die Hyperkeratose prävaliert hier sogar meistens über die Pigmentvermehrung. Noch augenfälliger wird die auf den Follikel beschränkte Hyperkeratose in der behaarten Kopfhaut und führt zu einer eigentümlichen Umscheidung der Haare. In verschiedener Distanz von der Kopfschwarte finden sich weiße, längsovale Gebilde, die auf Beklopfen vom Haar nicht abzuschütteln sind und die, wie nähere Betrachtung ergibt, zirkulär um das Haar angeordnet

sind. Die Größe schwankt zwischen 1—3 mm Länge (s. Abb. 2, S. 461). Unter Lupenvergrößerung erkennt man deutlich, daß die Gebilde, die bei flüchtiger Betrachtung leicht mit Nissen von Kopfläusen verwechselt werden können, sich aus konzentrisch um das Haar angeordneten Hornlamellen aufbauen.

Histologie.

Es wurden in einer großen Zahl von Fällen Probeexcisionen vorwiegend aus den Randpartien vorgenommen. Die Stückchen wurden in steigendem Alkohol gehärtet und in Paraffin eingebettet. Die Schnitte wurden z. T. mit Hämalauneosin und z. T. mit Lithioncarmin gefärbt.

In dem mit Hämalauneosin gefärbten Präparat (Prot. Nr. 2798) sieht man in der Höhe des oberflächlichen Gefäßnetzes geringe streifenförmige Rundzelleninfiltrate parallel zur Hautoberfläche angeordnet. Nur in der Gegend der Follikel reicht das Infiltrat als zarter Strang auch in die tieferen Schichten. In der Papillarschicht sind nur einzelne zerstreute Zellen, die an wenigen Stellen kleinere Häufchen bilden. Die Zellen selbst sind ausschließlich Rundzellen mit großem Kern und geringem Protoplasma, nur in geringer Zahl finden sich größere, protoplasmareichere Zellen. Oberhalb der streifenförmigen Infiltrate findet man reichlich Pigment, und zwar ebenfalls in zur Hautoberfläche parallelen Zügen angeordnet. Bei stärkerer Vergrößerung sieht man grobscholliges, intensiv braunes Pigment, das sich bei genauer Betrachtung aus kleinen Körnchen zusammengesetzt ergibt. In zarterer streifenförmiger Anordnung finden sich ebenfalls Pigmentkörnchen, parallel zur Hautoberfläche gestellt. Der unmittelbar an das Epithel sich anschließende Teil des Coriums enthält nur vereinzelte Pigmentklümpchen. Die Epidermis zeigt keine Abweichung von der Norm. Die Hornschicht erscheint verbreitert, ansonst aber ohne wesentliche Veränderung. Die Verhältnisse des Pigments sind in dem mit Lithioncarmin gefärbten Präparat viel deutlicher zu sehen. Die Pigmentierung ist reichlicher in der Gegend der Follikel, und es finden sich perifollikulär auch Pigmentkörnchen in den tieferen Schichten der Haut. An Intensität nimmt die Pigmentierung gegen die tieferen Schichten der Haut zu rasch ab. Die Pigmentkörnchen setzen größere Schollen zusammen, und diese zeigen gewöhnlich schwanzförmige Ausläufer, z. T. bilden sie auch sternförmige, den Chromatophoren ähnliche Figuren, vorwiegend aber sind kleine, spitzzulaufende Streifchen aus Pigmentkörnchen aufgebaut zu sehen. Die kleineren Pigmentkörnchen sind gelb, die großen Pigmentschollen braun gefärbt (s. Abb. 3).

Stärkere Vascularisation, Hyperämie oder Blutung fehlen vollständig. Nur eine geringe ödematöse Durchtränkung der Papillarschicht sowie auch Lockerung im Rete malpighi sind stellenweise nachweisbar.



Ziemlich ähnliche Veränderungen finden sich im mit Hämalaun gefärbten Schnitt des Falles 12 (Prot. Nr. 2809). Die Rundzelleninfiltrate sind unregelmäßiger verteilt und erstrecken sich bei diesem Falle auch stellenweise tiefer in die Cutis. Die Pigmentierung findet sich allenthalben in einer Zone, die über den aus kleinen Rundzellen aufgebauten Infiltraten liegt. Auch hier ist das Pigment z. T. in Form größerer Schollen, die wieder aus kleinen Körnchen zusammengesetzt sind, z. T. in unregelmäßigen, mit Ausläufern versehenen Chromatophoren ähnlichen Gebilden nachzuweisen. Die Pigmentierung verläuft in etwas wechselnder Intensität streifenförmig in den oberen Schichten des Corium. Bei beiden Fällen zeigt die Epidermis nur ganz geringen Pigmentgehalt, wie es der Norm entspricht.

Bei der Untersuchung des Schnittes, der dem Fall 14 entstammt (Prot. Nr. 2920), ergaben sich insofern Unterschiede zu den früheren

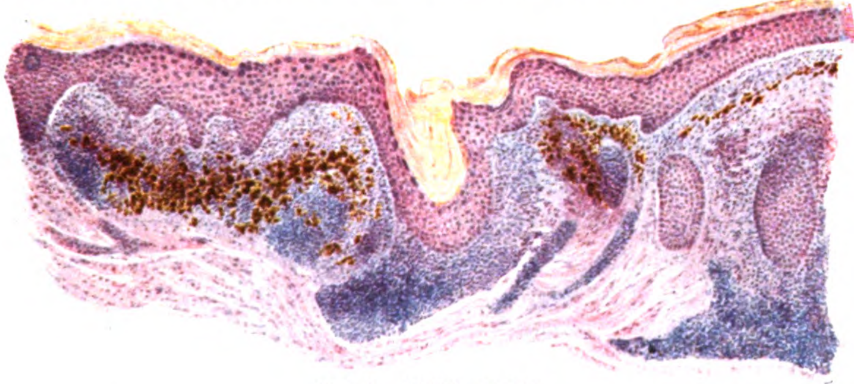


Abb. 3. (Fall 3, B. M.)

Fällen, als hier nicht nur Pigmentierung im Corium, sondern auch in der Basalzellenschicht der Epidermis auffallend reichlich vorhanden ist. Die Pigmentierung der subpapillaren Schicht überwiegt aber trotzdem reichlich über die Pigmentierung der Epidermis; zwischen beiden Pigmentzonen erstreckt sich eine schmale, pigmentfreie Zone. Entzündliche Infiltration ist in dem Fall stärker ausgeprägt als in den früheren.

Resümierend ergibt sich also, daß die wesentlichen Veränderungen in das Corium zu verlegen sind. Die Epidermis zeigt annähernd normale Verhältnisse, vor allem fehlt eine irgendwie auffällige Verbreiterung oder andersartige Veränderung, die im Sinn einer Acanthose zu deuten wäre. Die Basalschicht zeigt gewöhnlich keine stärkere Pigmentierung, sondern nur den Pigmentgehalt, wie er normalen Verhältnissen entspricht. Die Braunfärbung ist also offenbar durch die mächtige Pigmenteinlagerung in der subpapillaren Schicht bedingt; für die so häufigen bleigrauen Farbentöne der Braunfärbung ist die Ursache in der Überlagerung durch Zellagen, die als trübes Medium wirken, zu erblicken.



Die wichtigsten pathologischen Veränderungen finden sich im Corium und bestehen in einer reichlichen Ansammlung von Pigment, das z. T. in groben Schollen, z. T. in strangförmiger oder sternförmiger Anordnung aus kleinen Körnchen zusammengesetzt ist. Die Pigmentierung verläuft strangförmig, parallel zur Hautoberfläche, wobei gewöhnlich eine schmale Zone unter der Epidermis frei bleibt. Die entzündlichen Veränderungen, die sich in einem kleinzelligen Infiltrat horizontal unter der Papillenbasis dokumentieren, sind wechselnd stark ausgesprochen; ein engerer Zusammenhang mit der Pigmentierung ist nur insofern nachzuweisen, als beide sich in demselben Anteile vorfinden, wobei die entzündlichen Veränderungen stets tiefer liegen als die Pigmentierung. Gefäßerweiterungen fehlen, ödematöse Durchtränkung ist nur gelegentlich und da nur in ganz geringem Maße nachweisbar. Dieses anatomische Verhalten erscheint gegenüber den bekannten, durch äußere Einflüsse verursachten ähnlichen Krankheiten sehr auffallend. Bei letzteren prävalieren entzündliche Symptome, Hyperämie, Ödem usw. oder die Acanthose, und ist vor allem die Epidermis der Sitz der pathologischen Pigmentanhäufung.

Verlauf.

Nach nunmehr fast zweijähriger genauer Kontrolle der einzelnen Fälle sind wir in der Lage, uns ein Bild des weiteren Verlaufes zu entwickeln. Wenn wir resümierend aus den Krankengeschichten ein Urteil schöpfen wollen, so ist zu erkennen, daß die Dermatose bis zu einem gewissen Grade progredient verläuft, lange stationär bleibt, dann aber meistens ganz allmählich ein Rückgang der Erscheinungen eintritt. Nur wenige Fälle zeigen bis jetzt ein Gleichbleiben der Veränderungen, bei den meisten Fällen war deutlich Besserung nachzuweisen. Gänzliches Verschwinden der Krankheitserscheinungen, insbesondere der Pigmentierung, haben wir bis jetzt nicht beobachten können, während wir bei Schmieröldermatitiden und ähnlichen Prozessen nach Fernhalten des schädigenden Agens gewöhnlich rasch Besserung oder sogar vollkommenes Abklingen der Veränderungen sehen. Nach längerer Zeit fanden wir bei der Melanose Riehl fast stets Verschwinden der Hyperkeratose als erstes Symptom des Rückganges. Die hyperämischen Stellen blaßten ab, und die Pigmentierung blieb als einziges Symptom bestehen. Neben der vielleicht in den meisten Fällen etwas geringen Verfärbung konnten wir eine auffallende Erscheinung beobachten, die mit dem Verlauf der Dermatose in innigem Konnex zu stehen scheint. Diese bestand in einer ganz zarten, lanugoartigen Behaarung mancher Partien der Gesichtshaut, besonders der seitlichen Schläfengegend. Hervorzuheben ist, daß dieser flaumartige Haarwuchs bei erster Besichtigung trotz genauester Führung der Krankengeschichten nicht vermerkt



worden war und auch die Patienten keine Angaben in dieser Richtung machen konnten. Für diese abnorme Behaarung ist eine Erklärung nur in dem Sinne möglich, daß der Reiz, der durch die unbekannte Noxe gesetzt wird, nicht nur zur Pigmentbildung Veranlassung gibt, sondern auch auf eine noch unbekannte Weise das Wachstum der Haare fördert. Wir möchten dabei uns vorstellen, daß die Irritation nur bei bestimmter Dauer haarwuchsfördernd wirken kann und sehen eine Analogie in langdauernder mechanischer Reizung, die, wenn sie eine gewisse Intensität nicht überschreitet, zu Hypertrichosis führt.

Auf den Angriffspunkt dieser Noxe wirft diese Beobachtung einiges Licht, da wir auch hier ebenso wie bei der Pigmentation und der Hyperkeratose vorwiegend eine primäre Beeinflussung der Follikel erkennen müssen. Irgendwelche Störungen des Allgemeinbefindens, größere Mattigkeit usw. traten in keinem Falle auf. Die Patienten fühlten sich körperlich während der ganzen Zeit der Beobachtung ganz wohl, nur gaben viele übereinstimmend an, daß die lokalen Erscheinungen selbst durch kurzdauernde Einwirkung von Sonnenlicht verschlimmert werden.

Nach den Erfahrungen, die wir aus der Beobachtung unserer Fälle schöpfen können, ist ein rasches Schwinden der Symptome nicht zu erwarten, wohl stellt sich aber im Verlauf von Monaten wesentliche Besserung recht häufig ein; die Prognose ist mit Rücksicht auf die selbst nach vielen Monaten unverändert gefundenen Krankheitsbilder mit aller Reserve zu stellen. Die Symptome der Erkrankung selbst geben uns im einzelnen Fall keine Anhaltspunkte dafür, ob wir mit Rückbildung in absehbarer Zeit werden rechnen können, oder ob es sich um einen resistenten Fall handelt. Nur bezüglich der lokalen Ausbreitung ist die Prognose günstig, und wir haben niemals ein Vorschreiten auf weitere Hautpartien beobachten können.

Therapie.

Als kontraindiziert möchten wir die Anwendung von ultravioletten Strahlen halten, da nicht nur wir, sondern auch andere Autoren davon, wie aus der Diskussion der außerordentlichen Kriegstagung der Berliner Dermatologischen Gesellschaft zu ersehen ist, nur Ungünstiges zu berichten wissen.

Salben haben wir zum großen Teil schon deswegen nicht angewendet, um uns bei eventueller Verschlechterung nicht die dann vielleicht schwer zu beantwortende Frage vorlegen zu müssen, ob nicht gerade durch die Salben die Verschlimmerung herbeigeführt wurde.

Lokal verwendeten wir stets nur Alkohol, gewöhnlich mit geringem Resorcinzusatz, und trugen den Patienten auf, sich möglichst wenig dem Sonnenlicht auszusetzen. Unter diesen mehr schützenden als direkt therapeutischen Maßnahmen gingen die Erscheinungen in vielen Fällen



wesentlich zurück. Dem geringen Zusatz von Resorcin kann vielleicht eine leicht schälende Wirkung zugeschrieben werden. Erst nach Verschwinden der Schuppenbildung verordneten wir gegen die restierende Pigmentierung 5 prozentige Präcipitatsalbe, allerdings mit geringem Erfolge.

Differentialdiagnose.

Die Ähnlichkeit der Melanose Riehl mit verschiedenen mit Pigmentvermehrung einhergehenden Dermatosen ist in manchen Fällen eine weitgehende, und es scheint uns, um eine weitere Beizählung von nicht hierhergehörigen Krankheitsbildern in Zukunft zu vermeiden, notwendig, das Kapitel der Differentialdiagnose ausführlicher zu erörtern.

Alle durch ultraviolette Strahlen, sei es nun Sonnenlicht, Quarzlampe usw. bedingten Verfärbungen unterscheiden sich von der Melanose Riehl durch ihre gleichmäßige Intensität und scharfe Abgrenzung. Die Pigmentvermehrung erfolgt nach Lichteinwirkung viel rascher und es fehlt die allmähliche Weiterentwicklung des Krankheitsbildes durch neues Auftreten von Fleckchen zwischen den schon bestehenden und an den Randpartien, wie dies für die Melanose Riehl charakteristisch ist; auf die Unterschiede zwischen Melanose Riehl und Lichtdermatitis hat Blaschko im einleitenden Referat auf der Kriegstagung der Berliner Dermatologischen Gesellschaft bereits hingewiesen.

Schwieriger ist die Abtrennung der Melanose Riehl gegenüber Pigmentierungen nach Arsen. Die Arsenmelanose tritt in zwei verschiedenen Formen in Erscheinung, entweder es kommt zu flächenhaft ausgebreiteter Pigmentvermehrung, oder die Verfärbungen treten in Form verwaschener Flecke auf. Die Maculae sind jedoch auch in diesen selteneren Fällen größer als bei der Melanose Riehl, und die Abgrenzung ist keine so scharfe. Die Lokalisationen der Arsenmelanose sind vorwiegend die an und für sich schon pigmentreichen Stellen der Haut und ist auch darin ein Unterschied gelegen. Das Bild der Arsenmelanose ist ein mehr gleichmäßiges, während gerade der auffallend rasche Wechsel der Erscheinungen bei der Melanose Riehl zu dem bunten, netzförmig marmorierten Aussehen führt. Von der Pigmentierung infolge Arseneinwirkung bei den verschiedensten Dermatosen, wie Psoriasis, Lichen ruber usw., die therapeutisch durch ein Arsenpräparat beeinflußbar sind, kann abgesehen werden, da sich ja in diesen Fällen die Verfärbung nur auf die Stellen beschränkt, die von der ursprünglichen Erkrankung befallen waren. Selbst in der vielleicht schwerer erkennbaren Arsenpigmentierung, die in Form von fleckförmiger Verfärbung mit freibleibenden kleinen Inseln einhergeht, dürften die klinischen Erscheinungen ausreichen, um beide Krankheitsbilder voneinander abzutrennen. Von den mit starker Pigmentierung einhergehenden Fällen von Lichen ruber planus ist die Melanose



Riehl nach unseren Erfahrungen leicht zu differenzieren. Schon die häufige Mitbeteiligung der behaarten Kopfhaut bei der Melanose steht im Gegensatz zu Lichen ruber planus, wo das Gesicht und Capillitium fast konstant freibleiben. Ebenso wurden bis jetzt Veränderungen der Schleimhaut in keinem Falle bei Melanose nachgewiesen. Die Schwierigkeiten, die nach Hoffmann bezüglich der Differentialdiagnose zwischen beiden Erkrankungen bestehen, können wir nicht finden. In dem Falle Pirilae, aus dem Hoffmann seine Schlußfolgerungen zieht, bestanden wohl Veränderungen der behaarten Kopfhaut, jedoch traten diese in Form von braunen Fleckchen in Erscheinung, während wir bei der Melanose Riehl nie Verfärbung, sondern stets nur Hyperkeratose fanden. Die Fälle Hallopeau und Poulain, Schwimmer wurden mit Arsen behandelt; die von Hallopeau und Poulain veröffentlichte Erkrankung erstreckt sich auch auf die Schleimhaut und ist aus diesem Grunde schon leicht aus der Melanose Riehl auszuscheiden, Schwimmers Fall entspricht zufolge seiner fast die ganze Körperoberfläche einnehmenden Ausbreitung nicht der Melanose. Der Lichen ruber accuminatus, den Hoffmann gleichfalls als schwer abtrennbar erklärt, kommt bei den von uns beobachteten Krankheitsbildern in keinem Falle in Frage. Das prävalierende Symptom bei der Melanose ist die Pigmentation, während beim Lichen ruber accuminatus die follikulären Knötchen mit Stachelbildung und meist intensive Rötung vorherrschen. Selbst die follikulären Einlagerungen zeigen bei der Melanose eine ganz andere Beschaffenheit als beim Lichen ruber accuminatus, sie sind im Niveau der Haut gelegen, nicht prominent, beim Lichen ruber accuminatus krönen die Hornzapfen als kleine Stacheln die einzelnen Knötchen.

Am schwierigsten ist die Melanose Riehl von den durch äußere Einwirkung entstandenen Dermatosen abzutrennen. In engere Differenzierung kommt nur jene Gruppe von Schmieröl- bzw. Vaselindermatosen, bei denen die Pigmentierung oder Hyperkeratose vorherrscht und die auch nicht unter dem Bilde einer Acne verläuft. In der von den verschiedenen Autoren vorgenommenen Gruppeneinteilung wird diese Art von Dermatosen auch fast stets besonders angeführt und die hierhergehörigen Fälle als eigene Krankheitsgruppe aufgezählt.

In einer jüngst erschienenen Arbeit über eine eigenartige Form der Melanodermie beschreibt Hoffmann zwei Fälle, bei denen es zu einer intensiven Verfärbung des Gesichtes nach längerer Beschäftigung mit Koks gekommen war. Hoffmann bezeichnet diese Dermatose als Melanodermie; gegen diese Nomenklatur ist nichts einzuwenden, wenn sie nur auf jene Fälle Anwendung finden soll, bei denen eine ätiologische Ursache wenigstens mit Wahrscheinlichkeit in äußeren und bestimmten Noxen zu suchen ist. Aus Hoffmanns Klinik erschien



des weiteren eine Arbeit Kraemers, der über einige Fälle von Kriegsmelanose, die z. T. er selbst, z. T. Meirowsky, beobachtet hatten. In allen von Kraemer angeführten Fällen handelt es sich um Arbeiter, die beruflich Teer- oder Schmierölschädigungen ausgesetzt waren, und Krämer legt daher die von ihm beobachteten Fälle mit Recht als Melanodermitis toxica aus. Für die von Riehl beschriebene Erkrankung wäre aber dann um so mehr der Name Melanose beizubehalten, da es sich um ätiologisch vollständig unklare Fälle handelt, bei denen eine äußere Noxe mit Sicherheit auszuschließen ist. Wie weit die Unklarheit selbst bei Wiener Dermatologen geht, ersieht man aus der Sitzung der Gesellschaft der Ärzte, in der nach Demonstration von Schmieröldermatitiden gleichsam zum Beweis der Identität von Melanose mit Schmieröldermatitis von Pick auf einen Fall verwiesen wurde, bei dem die Diagnose Melanodermie von Seite der Klinik gestellt wurde.

Ich möchte daher abermals darauf hinweisen, daß die Gruppe von Schmieröldermatitiden, bei denen die Pigmentanreicherung klinisch in den Vordergrund tritt, vielleicht als Melanodermie (Hoffmann), Melanodermitis, Melanodermatitis bezeichnet werden kann, daß aber diese durch äußere Einwirkung schädlicher Substanzen entstandene Dermatose von der Melanose Riehl abzutrennen ist, und daß der Melanose Riehl nur die strikte den Anforderungen in jeder Hinsicht entsprechenden Krankheitsbilder zugezählt werden sollen.

Die klinische Untersuchung liefert genügend Anhaltspunkte, um die Trennung durchführen zu können. Schon in der Entwicklung ist ein wesentlicher Unterschied zwischen Melanose Riehl und den Schmieröldermatitiden, da erstere fast stets allmählich sich entwickeln. Nie sind es circumscripte Partien des Gesichtes, sondern immer breiten sich die Veränderungen in der gesamten Haut des Gesichtes und des Halses aus, wenn auch die Intensität an verschiedenen Stellen verschieden ist. Ein Unterschied besteht auch insofern zwischen Melanose und Schmieröldermatitis, als bei letzterer die Pigmentierung, die als Nebensymptom im Gefolge der Entzündung und Epidermiswucherung auftritt, wenn die Beschäftigung mit dem schädigenden Agens ausgesetzt wird, nach Monaten vollständig schwindet, während die Verfärbung bei der Melanose Riehl als primäres und im Vordergrund der Erscheinungen stehendes Symptom auftritt und erst nach mehrmonatigem Bestande allmählich abklingt, aber nicht vollkommen verschwindet.

Als wichtigstes differentialdiagnostisches Merkmal ist das fast vollkommene Fehlen von Entzündungserscheinungen hervorzuheben, sowie das Vorherrschen der Pigmentierung vor den anderen Symptomen. Während bei Pigmentierungen infolge äußerer Noxen immer primär Entzündungserscheinungen auftreten, fehlt dieses akut entzündliche Vorstadium bei der Melanose Riehl. Eben dieses Verhalten war für



die Bezeichnung der Affektion als „Melanose“ maßgebend. Selbst die Hyperämie, die nur in ganz geringem Grade stellenweise zu livider Verfärbung führt, ist nicht in jedem Fall und nicht in jedem Stadium der Melanose nachweisbar, erst bei schon entwickelter follikulärer Hyperkeratose tritt sie häufig in Erscheinung. Die Mitbeteiligung der Kopfhaut ist als unterstützendes Hilfsmittel bei Erkennung der Melanose Riehl nicht als unwesentlich zu bezeichnen.

Endlich ergibt auch die histologische Untersuchung weitgehende Differenzen zwischen beiden Erkrankungen. Die Veränderungen bei Schmieröldermatitis und ähnlichen Affektionen finden sich vorwiegend im Epithel, während bei der Melanose die oberen Schichten der Cutis der Sitz des pathologischen Prozesses sind und sich nur hier die reichliche Pigmentierung ausbreitet.

Es ist sicherlich nicht zutreffend, wenn Epstein meint, das histologische Bild sei bei beiden das gleiche. Die Verteilung des Pigmentes und das Freibleiben der Epidermis von Pigmentvermehrung ist eben ein wesentliches Erkennungsmerkmal der Melanose Riehl.

Wenn Krämer in seinen histologischen Schnitten findet, daß außer der Pigmentansammlung im Corium auch „die basalen Zellagen der ersten und zweiten Lage über ihr mit Pigment durchsetzt sind“, so können wir nur daraus schließen, daß es sich in den von ihm behandelten Fällen um Teer- bzw. Schmieröldermatitiden handelt, was Kraemer insofern berücksichtigt, als er nicht die Diagnose Melanose Riehl stellt, sondern die Erkrankung als Melanodermitis toxica bezeichnet. Der histologische Befund steht mit den anamnestischen Angaben der Patienten, bei denen äußere Einwirkung von schädigenden Substanzen, Schmieröl, Teer, zufolge ihres Berufes, Arbeit in Maschinen- oder chemischen Fabriken, naheliegt, vollkommen im Einklang.

Gerade die ausschließliche und reichliche Pigmentansammlung im Corium ist im histologischen Bild bei den Melanosefällen das Charakteristische. Gelegentlich der Aussprache über die Fälle Pick hebt Nobl ausdrücklich hervor, daß es sich bei der Melanose Riehl um einen tief in der Cutis einsetzenden Entzündungsprozeß mit mächtiger Pigmentanhäufung handelt, während die Oberhaut keine wesentlichen Störungen aufweist. Ebenso erscheint die auffällig abgegrenzte, am senkrechten Schnitt wie ein schmales Band unter der Papillenbasis hinziehende Infiltration chronisch entzündlicher Natur, die nur längs der Haarbälge eine Fortsetzung in die Tiefe findet, ganz eigentümlich. Dabei sind die Papillen fast unverändert, die Gefäße der Subpapillarschicht, in deren Bereich sich das Infiltrat scharf abgegrenzt ausbreitet, nicht erweitert und nicht von Rundzellen umscheidet. — Es fehlt Exsudation in der Epidermis und irgend bemerkenswertes Ödem der erkrankten Cutisanteile.



Die Pigmentierung liegt zumeist am oberen Rande der Infiltratzone, ist fast ausschließlich auf diese Region beschränkt.

Die Epidermis erscheint fast unverändert, zeigt weder Ödem, noch Acanthose, keine Spur von Blasenbildung und, was als sehr bemerkenswert hervorgehoben werden muß, mit normalem Pigmentgehalt.

Die braune Verfärbung der Haut beruht also so gut wie ausschließlich auf den Pigmentstreifen in den subpapillären Cutisanteilen.

Abgesehen von den Erscheinungen akuter Entzündung bei den artifiziellen Dermatitiden, die vielfach als ähnliche Erkrankungen in Vergleich gezogen bzw. als identisch bezeichnet worden sind, bieten die Symptome der vorwaltenden Epidermisläsion und ihre starke Pigmentierung wohl zu unseren Befunden so starke Gegensätze des anatomischen Bildes, daß eine Identifizierung nicht möglich erscheint.

Literatur.

Arning, Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 2. — Arnstein, Gesellsch. f. inn. Med. u. Kinderheilk. Wien. Wiener med. Wochenschr. 1919, Nr. 47, S. 2302. — Bettmann, Über Schädigungen der Haut durch Ersatzöle und Salben. Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 48. — Blaschko, Außerordentl. Kriegstagung d. Berl. Dermatol. Gesellsch. mit Beteiligung d. Mitgl. d. deutsch. Dermatol. Gesellsch., Sitzung vom 27. März 1918. Dermatol. Wochenschr. 1918, Nr. 10. — Blaschko, Dermatol. Zeitschr. 1918. **26**, Beiheft. — Blum V., Gesellsch. d. Ärzte Wien, 1. März 1918. Wien. med. Wochenschr. 1918, Nr. 11, S. 467. — Ehrmann, O., Monatshefte f. prakt. Dermatol. **48**, 18. 1909. — Epstein, Vorstellung zweier Fälle von Kriegsmelanose, Ärztl. Verein Nürnberg, 6. II. 1919. Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 24, S. 670. — Friboes, Vaseline- und Teerschädigung der unbedeckten und belichteten Körperhaut. Dermatol. Zeitschr. 1917. **24**, H. 11, S. 641. — Friedeberg, Breslauer Dermatol. Vereinigung, Sitzung v. 26. I. 1918. Dieses Archiv **125**, H. 3, S. 360. — Galewsky, Über Melanodermien und Dermatosen durch Kriegsersatzmittel. Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 34, S. 930. Herxheimer und Nathan, Über Sensibilisierung der Haut durch Carboneol gegenüber Sonnenlicht und eine dadurch bedingte Dermatitis solaris. Dermatol. Zeitschr. Juli 1917. — Grosz, S., Wiener Dermatol. Gesellsch., Sitzung v. 24. V. 1917. Verhandl. d. Wien. Dermatol. Gesellsch. 1917, S. 44. — Hoffmann, Arzneiliche und gewerbliche Dermatosen durch Kriegsersatzmittel (Schmieröl, Vaseline, und eigenartige Melanodermitis toxica. Dermatologen-Tagung in Bonn. Dermatol. Zeitschr. **24**, H. 11. 1917. — Hoffmann, Über eine eigenartige Form der Melanodermie (Melanodermitis toxica lichenoides et bullosa). Dermatol. Zeitschr. **27**, H. 2, S. 101. 1919. — Hoffmann, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 10. — Hoffmann und Habermann, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 10, S. 261. — Kaupe, Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 12. — Kraemer, H., Einige Fälle von Kriegsmelanose, Inaug.-Diss. Bonn. 1919. — Klose, Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 15. — Kren, Sitzung d. Gesellsch. d. Ärzte v. 11. IV. 1919. Wien. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 17, S. 462. Sitzung d. Gesellsch. d. Ärzte v. 30. V. 1919. Wien. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 24, S. 648. — Ledermann, Berl. Dermatol. Gesellsch. v. 15. I. 1918. Dermatol. Wochenschr. 1918, Nr. 14, S. 219. — Ledermann, Dermatol. Zeitschr. **25**, H. 5. — Leven, Dermatologen-Tagung in Bonn. 22. u. 23. XII. 1918. Dermatol. Zeitschr. **24**, H. 11, S. 683. — Luithlen, Dermatol.



Gesellsch. Sitzung v. 2. V. 1918. — **Meirowsky**, Intensive Pigmentierung des Gesichts nach Einwirkung von Dämpfen des Teerpräparates Goudron. Dermatol. Zeitschr. 1918, H. 6, S. 378. — **Meirowsky**, Dermatologen-Tagung in Bonn. Dermatol. Zeitschr. **24**, H. 11. — **Nobl**, Wien. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 3. — **Nobl**, Sitzung d. Gesellsch. d. Ärzte v. 30. V. 1919. Wiener klin. Wochenschr. 1919, Nr. 24, S. 648. — **Oppenheim M.**, Sitzung d. Gesellsch. d. Ärzte 15. VI. 1917. Dermatol. Zentralbl. 1918, S. 15. — **Oppenheim**, Wien. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 3. — **Oppenheim**, Dermatol. Ges. Sitzung v. 28. VI. 1917, Verhandl. d. Wien. Dermatol. Gesellsch. 1917, S. 70. — **Oppenheim**, Dermatol. Ges. Sitz. v. 8. XI. 1917, Verhandl. d. Wien. Dermatol. Gesellsch. 1917, S. 77. — **Oppenheim**, Dermatol. Ges. Sitzung v. 7. III. 1918, 6. VI. 1918, 4. VII. 1918, 6. III. 1919. — **Pick, Walter**, Sitz. d. Gesellsch. d. Ärzte v. 30. V. 1919. Wien. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 24, S. 648. — **Pirilä**, Ein Lichen-ruber-Fall mit einer frühzeitig auftretenden intensiven und diffus ausgebreiteten Pigmentation. Dermatol. Zeitschr. **25**, H. 6, S. 351. 1918. — **Pulvermacher**, Dermatol. Zeitschr. 1918. **26**, Beiheft S. 15. — **Pulvermacher**, Dermatol. Wochenschr. 1918, S. 220. — **Pulvermacher**, Berl. Dermatol. Gesellsch. v. 15. I. 1918. — **Pulvermacher**, Dermatol. Zeitschr. **25**, H. 5. — **Riehl**, Über eine eigenartige Melanose. Wien. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 25. — **Riehl**, Außerordentl. Kriegstagung d. Berl. Dermatol. Gesellsch. v. 26., 27. III. 1918. Dermatol. Wochenschr. 1918, Nr. 10. — **Riehl**, Verhandl. d. Wien. Dermatol. Gesellsch. 1917, S. 44. Sitzung v. 24. V. 1917. — **Schaeffer**, Breslauer Dermatologen-Vereinigung, Sitzung v. 26. I. 1918. Dieses Archiv **125**, H. 3, S. 359. — **Schaeffer**, Med. Klin. 1918, Nr. 44. — **Scherber**, Dermatol. Gesellsch. v. 2. V. 1918. — **Schüssler**, Über Hautverfärbungen durch Mohrrübengenuß. Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 22, S. 596. — **Schucany**, Das Pigment der Haut bei perniziöser Anämie. Dieses Archiv **124**, S. 747. 1916. — **Stoeltzner**, Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 15. — **Zack**, Wien. med. Wochenschr. 1917, Nr. 19.



(Aus dem Physiologischen Institut Hamburg. Allgemeines Krankenhaus Eppendorf.)

Zur Chemie mikroskopischer Färbungen.

Von

Otto Kestner.

Die mikroskopische Färbung hat sich im ganzen empirisch entwickelt, ohne daß sich die Forscher, die sie schufen, für das, was bei den Härtungen, Fixierungen und Färbungen chemisch geschah, groß interessiert hätten. Erst relativ spät erwachte das Bedürfnis, die Färbungen auch chemisch und physikalisch-chemisch zu verstehen. Ein zusammenhängender Versuch stammt von Mann[1]). Dann hat vor allem Martin Heidenhain[2]) die Salzbildung zwischen den amphoteren Eiweißkörpern und den Farbsäuren und Farbbasen studiert. Auch Ehrlich hat die Färbungen immer im wesentlichen als mikrochemische Reaktionen aufgefaßt, während Hardy[3]), Michaelis[4]) und andere zum Teil abweichende Vorstellungen hatten. Ganz konsequent hat einer der Meister der Färbetechnik, Unna, alle Färbungen als chemische Reaktionen aufgefaßt, und er hat auch nie daran gezweifelt, daß die Färbung in einem Präparate trotz der ganz anderen Größenanordnung nach demselben Gesetz verlaufen müsse wie ein makroskopischer Versuch in einem Reagensglas. Gerade die konsequente Durchführung dieses Gedankens hat ihm zu seinen Erfolgen verholfen.

Unna ging von zwei Prinzipien aus. Erstens geht er dem Verbrauch des Sauerstoffs im Gewebe nach. Er verfolgt seine Ansammlung durch Rongalitweiß, seinen Verbrauch durch die Reduktion des Permanganats und ist dabei auf die wichtigsten allgemeinphysiologischen Probleme gestoßen und hat ihre Lösung gefördert. Am eindeutigsten sind die Versuche mit Permanganat. Für den Physiologen, der weiß, welche Mengen Sauerstoff von dem Hämoglobin gebunden werden, bietet Unnas Färbung der Vogelblutkörperchen einen der überraschendsten Anblicke. Es zeigt sich sofort, daß der Sauerstoff im Hämoglobin

[1]) G. Mann, Physiological Histology, Oxford 1902.

[2]) M. Heidenhain, Arch. f. d. ges. Physiol. **90**, 115. 1902; **96**, 440. 1903; **100**, 217. 1903; Zeitschr. f. wissenschaftl. Mikroskopie **19**, 431. 1902.

[3]) Hardy, Journ. of physiol. **24**, 158. 1899.

[4]) Michaelis, Arch. f. d. ges. Physiol. **97**, 634. 1903.



auch nicht anders vorhanden ist als in der Luft, daß also die eigentliche Oxydation erst außerhalb des Blutes vor sich geht. Die Permanganatmethode ordnet die Gewebe in eine Reihe, und diese Reihe hat sich in den letzten Jahren, z. B. bei dem Wachstum der anaeroben Bakterien im lebenden Körper, als sehr bedeutungsvoll gezeigt. Das Gewebe ist ja im allgemeinen mit Sauerstoff durchtränkt, und es ist daher immer unverständlich gewesen, wie es hat kommen können, daß anaerobe Bakterien im Gewebe wachsen und sich vermehren. Unnas Methode zeigt, daß sofort nach Aufhören des Blutkreislaufs in manchen Geweben der Sauerstoff verschwindet, daß also diese Gewebe ein guter Nährboden für anaerobe Bakterien sind. An der Spitze der Reihe steht der Muskel, und die Kriegserfahrungen haben gelehrt, daß zirkulationslose Muskeln den Hauptnährboden für den Gasbranderreger darstellen. Längs der Muskeln finden die Gasbranderreger einen vor Sauerstoff geschützten Weg.

Unnas zweites Arbeitsprinzip besteht darin, daß er durch die verschiedene Färbung alle Zellbestandteile in saure und in basische teilt und unter ihnen wieder durch Löslichkeit und verschiedene Affinität einzelne Individuen isoliert. So gelang es ihm, nicht nur verschiedene Zellarten zu charakterisieren, sondern auch aus dem komplizierten Protoplasma einzelne Bausteine rein herauszuarbeiten. Die große Schwierigkeit, die sich dabei erhebt, ist die Doppelnatur der Eiweißkörper, von denen jeder einzelne sowohl Base wie Säure sein und deshalb mit Säuren wie Basen Verbindungen eingehen kann. Bei der grundlegenden Bedeutung der Frage für die Lehre von der Zusammensetzung und dem Bau des Protoplasmas habe ich einige Reagensglasversuche hierüber angestellt, zunächst lediglich, um in der Vorlesung meinen Zuhörern diese Dinge zu demonstrieren. Ein Teil der Versuche wurde schon 1902 ausgeführt, ein anderer erst in neuester Zeit, als mich Unnas Einfluß wieder auf diese Fragen brachte. Es ergaben sich dabei unerwartete Schwierigkeiten, und die Verhältnisse sind doch verwickelter, als es zunächst scheint.

Ich habe Fibrinflocken aus Rinderblut, die mit Wasser und Kochsalzlösung so gründlich wie möglich gewaschen waren und daher ein wenigstens einigermaßen einheitliches Material darstellen, im Reagensglas mit Farblösung angefärbt. Das ist schon früher oft geschehen, ich wollte aber vor allem den Unterschied sehen, der sich ergibt, wenn man ein und dasselbe Eiweiß einmal zur Säure macht und einmal zur Base. Ich habe daher die Fibrinflocken immer nach dreifacher Vorbehandlung jeder Farbe ausgesetzt:

1. in neutralem Wasser;
2. in stärkerer und verdünnter (normaler und $^1/_{10}$-normaler) Salzsäure;
3. in normaler und $^1/_{10}$-normaler Natronlauge.



Dann wurden die Flocken aus der Säure bzw. Lauge herausgenommen und gut abgespült. Es ist längst bekannt, daß die Flocke dabei Säure oder Lauge auf sich fixiert. Dann wurde die Flocke in die Farblösung gelegt. Es erwies sich als zweckmäßig, ganz verdünnte Farblösungen zu nehmen. Die Flocken reißen die Farblösung begierig an sich. Je verdünnter die Lösung ist, desto anschaulicher wird der Versuch.

Ich habe zunächst basische Farben benutzt. Außerordentlich deutlich erweisen sich die Unterschiede der Vorbehandlung beim Methylenblau. Fibrinflocken ohne Vorbehandlung färben sich in dünnerer oder stärkerer Methylenblaulösung nur ganz schwach bläulich, wobei diese schwächste Anfärbung freilich haftet und sich durch Wasser kaum ausziehen läßt. Auch wird die Flocke nicht etwa oberflächlich gefärbt, sondern die allerdings nur sehr unbedeutende bläuliche Färbung durchsetzt, wenn man auch nur 1 Stunde wartet, die ganze Flocke. Genau so verhält sich die Flocke, die vorher in Salzsäure gelegen hat, wobei es keinen Unterschied macht, ob die Salzsäure verdünnt oder stärker ist. Die Fibrinflocken quellen bekanntlich in Salzsäure, und man sollte denken, daß sie sich in gequollenem Zustande leichter färben, sie bleiben aber nur eben ganz schwach bläulich, und die Färbung nimmt auch nicht merklich zu, wenn man die Flocke 24 Stunden und länger liegen läßt.

Völlig anders ist das Ergebnis, wenn man die Flocke erst in Natronlauge legt, dann abspült und sie dann erst in Methylenblau wirft. Dann färbt sich die Flocke in kürzester Frist tiefblau. Nimmt man die Lösung genügend verdünnt, so kann ihr der größte Teil des Farbstoffes entzogen werden. Die Flocke ist durch und durch blau und gibt auch von der Farbe nichts Wesentliches ab, wenn man sie in Wasser legt. Dabei macht die Stärke der Natronlauge keinen Unterschied.

Dieses Ergebnis entspricht der Erwartung. Natronlauge macht das Eiweiß zur Säure, und nur wenn das der Fall ist, reagiert es wirklich gut mit der Basis Methylenblau.

Eine weitere basische Farbe, die ich benutzte, war Neutralrot. Hierbei ließ sich aber diese Gesetzmäßigkeit nicht erhalten. Zwar wird auch hier das nicht vorbehandelte Fibrin nur schwach gefärbt, doch ist der Unterschied lange nicht so ausgesprochen wie bei Methylenblau, und vor allem verhielt sich bei der Vorbehandlung das Fibrin gerade umgekehrt. Die aus Salzsäure stammende Flocke färbte sich schön rot, die aus Natronlauge stammende war nicht nur gelb — das entspricht dem Indicatorcharakter des Neutralrots —, sondern auch kaum gefärbt.

Umgekehrt müssen sich der Theorie nach die sauren Farben verhalten, aber von den von mir geprüften zeigt nur das Eosin die zu er-



wartende Gesetzmäßigkeit und auch dies lange nicht so ausgeprägt wie das Methylenblau. Ohne Vorbehandlung färbt das Eosin das Fibrin nur oberflächlich an. Das Fibrin, das vorher in Natronlauge gelegen hatte, färbt sich schwach, das aus Salzsäure stammende intensiv und schön rot. Auch hier machte es keinen Unterschied, ob das Fibrin vorher in den verdünnten oder in den stärkeren Lösungen gelegen hatte. Mit Säure vorbehandeltes, d. h. zur Base gewordenes Fibrin kann der Eosinlösung den Farbstoff vollständig entziehen. Am besten gelingen die Versuche mit einem Eosin, das sich in Wasser verhältnismäßig leicht und ziemlich rot löst. Schwerer lösliche, in destilliertem Wasser mehr gelbe Präparate geben weniger klare Unterschiede.

Zwei andere saure Farben, Kongorot und Alizarin, aber zeigten nun wie Neutralrot das gerade Gegenteil. Beide sind ja in saurer und alkalischer Lösung verschieden gefärbt und färbten je nachdem die Flocken rot oder blau, violett oder gelb, doch ließ sich die Intensität der Färbung unabhängig von der Farbe deutlich erkennen. Das unbehandelte und das aus der Säure stammende Fibrin färbten sich schwach, das aus der Lauge stammende, also in Säure verwandelte Fibrin dagegen sehr intensiv und durch und durch.

Ehe ich die Erklärung dieser Unterschiede gebe, seien noch einige Versuche mit gekochtem gehärtetem Fibrin angeführt. Es verhielt sich in keinem Falle anders als das frische ungekochte Fibrin, nur daß es sich bei Alizarin und Kongorot nur an der Außenseite färbte und das Innere der Flocke lange ungefärbt oder schwach gefärbt blieb. Bei Methylenblau war gar kein Unterschied zwischen frischem und gekochtem Fibrin, bei Eosin ein unbedeutender.

Dann habe ich die Fibrinflocken erst in Formol, in Flemmingscher Lösung, in Sublimat und in Bichromat gehärtet und dann erst teils direkt, teils nach Vorbehandlung mit Natronlauge oder Salzsäure gefärbt. Auch hierbei erwiesen sich die Gesetzmäßigkeiten nicht geändert, die sich bei dem frischen Fibrin fanden. Methylenblau färbte die Stücke, die in Säure gelegen hatten, und die nur fixierten Stücke kaum bläulich, die aus der Natronlauge stammenden, vorher fixierten Stücke stark blau. Eosin verhielt sich umgekehrt, Alizarin färbte die gesäuerten Stücke besser, Kongo färbte überhaupt schlecht, die gesäuerten Flocken aber immer noch besser. Diese Fixierungsversuche zeigen also, daß die Fixierungsflüssigkeiten dem Eiweiß seinen Charakter nicht rauben, daß fixiertes Eiweiß sich vielmehr zu Farben genau so verhält wie das frische nicht koagulierte Eiweiß. Für die oft erörterte Frage nach der „Wahrheit“ der Äquivalentbilder ist das natürlich wichtig.

Von anderen Eiweißkörpern habe ich Serumeiweiß und ein gereinigtes Globulin, also einen überwiegend sauren Eiweißkörper, untersucht, doch verhielten sie sich nicht anders wie das Fibrin.



Vor allem muß eine Erklärung dafür gesucht werden, weshalb sich Methylenblau wirklich so verhält, wie nach der Theorie der amphoteren Elektrolyte zu erwarten steht, Eosin auch noch einigermaßen, Neutralrot, Kongorot und Alizarin aber gerade umgekehrt. Man könnte an den chemischen Bau denken, doch kann ich dabei keinen entscheidenden Unterschied sehen. Vielmehr scheint mir entscheidend zu sein, daß die drei letzten Farben Kolloide im strengsten Sinne sind, während Methylenblau und Eosin ein gewisses Diffusionsvermögen besitzen. Durch Pergamentschlauch und durch die Pergamenthülsen, die zu der Abderhaldenschen Reaktion benutzt werden, diffundieren die drei anderen Farben so wenig wie etwa Hämoglobin oder Serumeiweiß, Methylenblau dagegen recht rasch und Eosin wenigstens langsam. Die meisten der gebräuchlichsten, mikroskopischen und Gespinstfarben werden auch, wie ich aus früheren Versuchen weiß, nicht resorbiert. Ich habe seinerzeit bei durchsichtigen Meeresschnecken viele Farben verfüttert[1]), der im Leben ohne weiteres sichtbare Darm färbte sich an, ließ aber niemals eine Spur von Farbe in das Blut übertreten, nur Methylenblau passierte ihn.

Methylenblau ist also kein Kolloid im strengen Sinne, Eosin ist kolloidaler, diffundiert aber auch noch. Diese zwei Farben bilden daher mit dem Eiweiß wirkliche Salze, so gut wie das Salzsäure oder Metalle tun[2]). Hier gelten alle Gesetzmäßigkeiten, die bei solchen Salzen zu erwarten sind. Die rein kolloidalen Farben hingegen vermögen mit Natronlauge, Salzsäure usw. Salze zu bilden (Indicatoren), aber nicht mit dem Eiweiß, das selbst ein Kolloid ist. Für die Reaktion zweier Kolloide miteinander gelten ganz andere Gesetzmäßigkeiten

Endlich muß noch darauf hingewiesen werden, daß das Fibrin sich zwar gut mit Methylenblau nur dann färbt, wenn es vorher durch Alkali zur Säure geworden ist, daß es sich aber auch mit entgegengesetzter Vorbehandlung wenigstens etwas färbt, und daß diese Spur von Farbe festhaftet; ebenso färben sich Baumwollfäden, zumal wenn sie rauh, d. h. mit feinsten Fäserchen besetzt sind, oberflächlich mit Methylenblau, und auch diese oberflächliche, niemals in die Tiefe gehende Färbung haftet recht fest. Hier ist gar kein Stoff vorhanden, der chemisch reagieren könnte. Man muß hier, wie bei der ganz schwachen Anfärbung der falsch oder nicht behandelten Flocke, von „Adsorptionen" reden, die ja bei großer Oberfläche, wie in der Zelle, eine erhebliche Rolle spielen[3]).

Man wird also gut tun, bei mikroskopischen Färbungen drei verschiedene Möglichkeiten zu unterscheiden:

[1]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chemie **80**, 95. 1912.

[2]) J. Sjöqvist, Skand. Arch. f. Physiol. **5**, 1894.

[3]) O. Warburg, Arch. f. d. ges. Physiol. **155**, 547. 1914. Ergebn. d. Physiol. **14**, 254. 1914.



1. Adsorption. Auf diese Weise kommt nur eine schwache Färbung zustande, wie wir sie z. B. bei Nachfärbungen bei Eosin sehen, mit dem sich eigentlich alles färbt, was nicht durch andere Farben besetzt ist.

2. Chemische Reaktion. Farben, die keine Kolloide sind, bilden mit dem Eiweiß der Zellen gefärbte Salze, die infolgedessen, wenn man die erforderliche Einschränkung für den Doppelcharakter der Eiweißkörper macht, zur mikrochemischen Reaktion benutzt werden können.

3. Reaktion zwischen Kolloiden. Kolloidale Farben reagieren mit den kolloidalen Zellbestandteilen nach besonderen Gesetzen, die von denen der Salzbildung abweichen.

Nur die Färbungen der zweiten Gruppe sind für Lokalisationsstudien und für die chemische Charakterisierung der gefärbten Substanz brauchbar, die Mehrzahl der mikroskopischen Farben aber gehört zur 3. Gruppe.

Die Herkunft der „Naevuszellen", durch das Dopa-Verfahren beleuchtet.

Von

A. Kissmeyer.

(Aus „Finsens med. Lysinstitut" [Dr. A. Reyn] und dem Laboratorium der Dermatologischen Universitätsklinik [Prof. Rasch] zu Kopenhagen.)

Mit 4 Textabbildungen.

Die für die sog. weichen (meistens pigmentierten) Naevi charakteristischen, im Corium liegenden Zellen wurden 1848 von Gustav Simon in seinem Buche: „Die Hautkrankheiten, durch anatomische Untersuchungen erläutert" und gleichzeitig auch von v. Bärensprung zuerst beschrieben. Später wurden sie von Laboulbène (1854), Rokitansky (1856), Geber (1874), Gaillard (1880) und Pick (1889) erwähnt, ebenso wie von v. Recklinghausen in seiner klassischen Arbeit über Neurofibromatosis. Es waren jedoch wesentlich die Arbeiten von Demieville (1880) und Alexandra Bogoliubsky (1887), welche die Struktur und eigentümliche Anordnung dieser Zellen klarlegten.

Beide gingen in ihren Untersuchungen von den ganz kleinen, nur wenig erhabenen, pigmentierten Naevi, den sog. Linsenflecken aus, indem sie meinten in diesen am besten die beginnenden pathologisch-anatomischen Veränderungen feststellen zu können.

Die erwähnten Forscher kamen alle zu der Auffassung, daß die „Naevuszellen" aus mesodermalem Gewebe stammten, und zwar nach Demieville und Bogoliubsky aus dem Blutgefäßendothel, nach v. Recklinghausen von den Lymphgefäßen. Durch diese Arbeiten wurde sowohl die den Naevuszellen eigentümliche Struktur gut beschrieben als auch die Anordnung in „Strängen und Nestern", die besonders in den größeren mehr erhabenen Flecken deutlich hervortritt, aufgezeigt; gerade diese Anordnung war es ja, die die Forscher veranlaßte, die Naevuszellenmassen in Verbindung mit einem präexistierenden Gefäßsystem zu bringen.

Als erster hat A. Bogoliubsky die höchst wichtigen Veränderungen der Epidermis beschrieben, die später eine so große Rolle in der Naevusfrage gespielt haben. Sie fand nämlich in der Epidermis, besonders



in deren unterem Teil, und zwar oft in den interpapillären Zapfen, Haufen von Epidermiszellen, die meistens von den übrigen Zellen durch einer Spalte getrennt waren. Die Zellen in diesen intraepidermoidalen Haufen haben ganz Epidermiszellencharakter, fallen jedoch besonders dadurch auf, daß, obwohl sie oft vom Corium durch einige flachgedrückte Zellen getrennt sind, sie doch auch hier und da die Lederhaut direkt berühren, ja sich in diese selbst hineinschoben. Bogoliubsky war sich der Bedeutung dieses Fundes nicht bewußt und hielt immer noch die Naevuszellen für solche endothelialen Ursprungs. Jedenfalls hatte sie für das Naevuszellenstudium den richtigen Weg eingeschlagen, indem sie die kleinsten Naevi, die Linsenflecke, histologisch untersuchte, um die Natur dieser charakteristischen Elemente, der „Naevuszellen“, klarzulegen. Pick hat 1884 die Auffassung ausgesprochen, daß die Linsenflecke die erste Stufe der Naevusentwicklung sind, so daß es nur graduelle Unterschiede gibt, „indem die Epheliden dem geringsten Grad, die Warzen dem höchsten Grad der angeführten pathologischen Veränderungen entsprechen“. Aber alle die erwähnten Untersucher, wie auch Jadassohn, Hugues u. a., sahen die charakteristischen Zellelemente als proliferierte mesodermale Zellen an. Renoul hatte in einer Arbeit (1892) über maligne Tumoren, deren Ursprung Naevi waren, diese Tumoren als Epitheliome aufgefaßt, aber erst durch Unnas umfassende histologische Arbeiten, von denen die erste 1893 erschien, wurde mit der alten mesodermalen Theorie des Naevus gebrochen.

Bei Untersuchungen von Pigmentnaevi in den ersten Stadien (kleine Linsenflecke bei Kindern) fand Unna in dem Epithel ähnliche Veränderungen, wie sie auch Bogoliubsky gefunden hatte: Durch Serienschnitte konnte er zeigen, daß diese Zellhaufen eine ganze Entwicklung durchlaufen, indem sie sich erst intraepidermoidal zusammenballen, durch eine schmale Spalte von den übrigen Zellen trennen, dann nach und nach ins Corium hineinwachsen und sich endlich vollkommen abschnüren. Für diesen Prozeß braucht Unna ein sehr treffendes Bild, indem er von einer „Abtropfung“ der Epithelzellenhaufen spricht. Mit diesem Vorgang parallel geht eine bedeutende Metaplasie der Zellen, indem sie insbesondere die für die Epidermiszellen eigentümliche Protoplasmafaserung verlieren und dadurch „weicher“, weniger stabil werden; doch bewahrt die „Naevuszelle“ als Rest ihres epidermoidalen Ursprungs den großen bläschenförmigen Kern, wie sie auch ohne Zwischensubstanz aneinander liegen; für solche Zellen scheint Unna die Bezeichnung „epitheloide“ sehr passend. Der Pigmentgehalt der Zellen spielt nach Unna eine sehr große Rolle bei der metaplastischen Umbildung der Zellen, indem die pigmentierten Zellen sich viel schneller abschnüren.



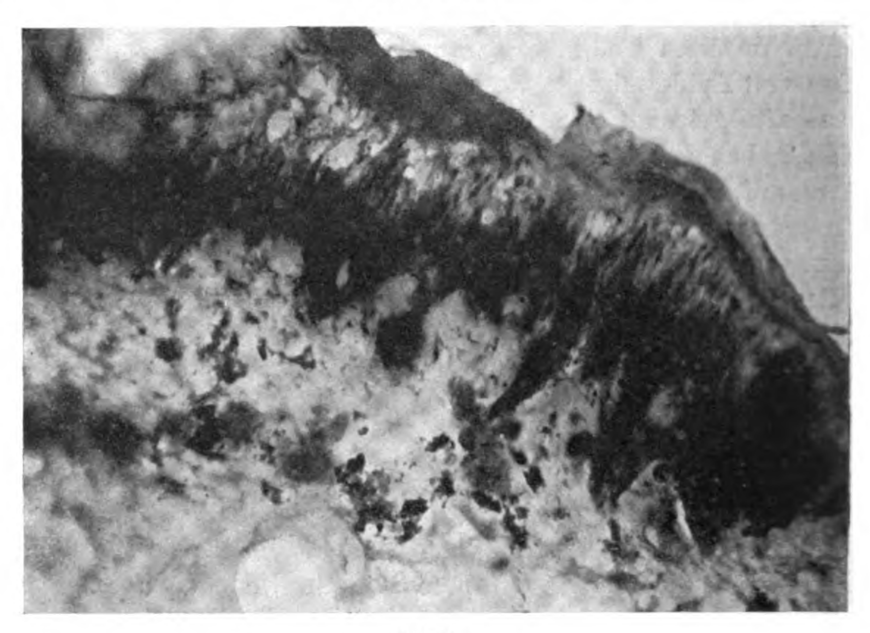


Abb. 1.

Auf die Einzelheiten der histologischen Naevusuntersuchungen von Unna einzugehen ist hier nicht nötig; ebensowenig auf die große Literatur, die seine Theorie hervorgebracht hat und die größtenteils gegen dieselbe gerichtet war. Erst nach und nach, durch die Arbeiten von Kromayer, Hodara, Judalewitsch, Abesser, Delbanco, Fick, Migliorini u. a., gewann die epidermoidale Theorie Terrain, und jetzt stehen wohl die meisten Dermatologen in dieser Frage an Unnas Seite. Ein endgültiger Beweis fehlte jedoch immer noch; so hat schon Schütz in seinen „Naevusbilder und -Betrachtungen" (1902) für den endgültigen Beweis die Forderung aufgestellt, daß man lernt, tinktoriell die Endothelzellen und Bindegewebszellen von den Epidermiszellen zu unterscheiden. Dies ist jetzt durch die Blochsche Dopareaktion wirklich ermöglicht.

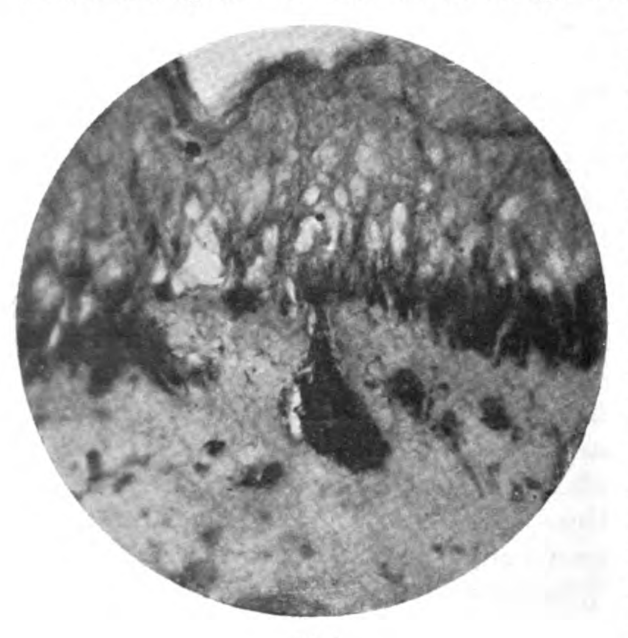


Abb. 2.

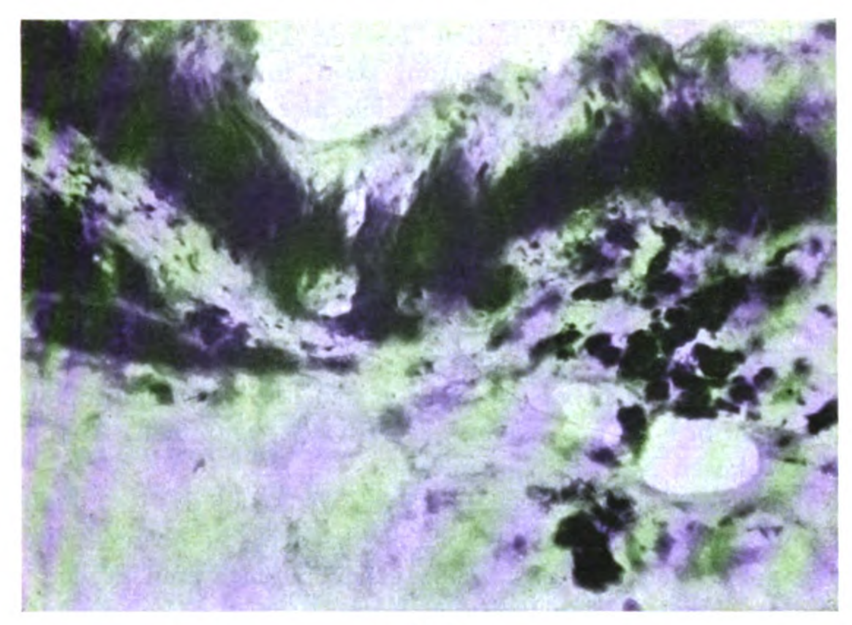


Abb. 3.

Außer durch die überaus interessanten und die ganze Pigmentfrage revolutionierenden Resultate, zu denen Bloch durch diese von ihm gefundene vitale Reaktion gekommen ist, hat die Dopareaktion auch dadurch eine große Bedeutung, daß sie eine für die Epidermiszellen spezifische Reaktion ist. Zellen, die dopapositiv reagieren, sind (abgesehen von den durch Polyphenoloxydaseinhalt auch positiv reagierenden Leukocyten) Epidermiszellen oder deren Abkömmlinge. Nun hat Bloch und Ryhiner 1917 wirklich zeigen können, daß die sog. Naevuszellen in zwei papillomatösen Naevi mit Dopa dunkel bis schwarz reagierten, und somit den Beweis erbracht, daß diese Zellen epidermoidaler Natur sind.

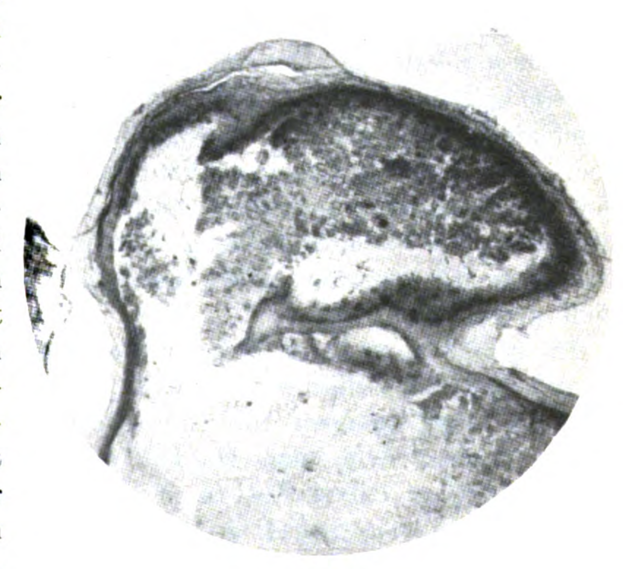


Abb. 4.

Nun habe ich neben anderen Untersuchungen mit Dopa auch die Frage erörtern wollen, wie es mit den sog. „direkten Übergängen" und

dem „Abtropfungsprozeß" in den kleinen Pigmentnaevi bezüglich der Reaktion mit Dioxyphenylalanin steht, und bin zu ganz überzeugenden Resultaten gekommen, die ich hier mitteilen will.

Das Material für die histologische Untersuchung waren kleine flache oder nur wenig erhabene Linsenflecke, in einem Falle auch ein Herd von mehr verruköser Form. Das excidierte Gewebe wurde frisch mit dem Gefriermikrotom geschnitten und für 24 Stunden bei 37° in eine 2 promill. Dopalösung (aktiv) gebracht; nach Auswaschen in destilliertem Wasser wurden die Schnitte durch Alkohol und Xylol durchgeführt und in Balsam montiert. Die anatomischen Veränderungen, die durch die Dopamethode sichtbar werden, zeigen die Mikrophotogramme, von denen Abb. 1—3 aus einem „Linsenfleck" stammen, Abb. 4 aus einem verrukösen Naevus pigmentosus.

In Abb. 1 sieht man die Basalzellen und die Zellen des Rete Malpighi als ein kontinuierliches Band schwarz dopagefärbt, die oberen Zellreihen dagegen nicht. Von den Basalzellen gehen an mehreren Stellen Ausläufer von schmaler oder breiterer Form, eine von kolbenähnlicher Form mit kugeliger Endpartie in die Tiefe. Im Corium, das sonst nicht gefärbt ist, liegen (links im Bilde) einzelne dopapositive Naevuszellen. Vergleicht man dieses Bild mit anderen, z. B. Delbancos Abb. 1 (Monatschr. f. pr. Dermatol. 22, 105. 1896), dann findet man eine vollkommen deutliche Übereinstimmung zwischen der „Epithelabtropfung" in seinen Präparaten und dem meinen. Ein besonders ausgeprägter Fall von „Geborenwerden" der intracutanen Zellenhaufen, die, von epitheloider Abkunft, später Naevuszellen werden, ist in Abb. 2 abgebildet. Auch hier sind die Basalzellen ziemlich stark dopagefärbt, wenn auch nicht in einem so kontinuierlichen Bande wie in Abb. 1. Von den Basalzellen ausgehend, noch mit diesen in Verbindung, steht ein auch stark dopareagierender Zellhaufen, der in das Corium tief hineinragt. Die einzelnen Zellen lassen sich wegen der starken Reaktion nicht gut differenzieren.

In Abb. 3 sieht man dieselbe kontinuierliche Dopareaktion der unteren Epidermiszellen wie in Abb. 1. Auch hier ragen einzelne knospenartige Ausstülpungen von Epidermiszellen in das Corium hinein, und in diesem sieht man Haufen von stark dopareagierenden Naevuszellen; diese Zellen zeigen also durch ihren Gehalt an Dopaoxydase deutlich ihre epitheliale Genese.

Mit vielleicht noch größerer Deutlichkeit geht die ganze Genese des Prozesses aus Abb. 4 vor. Dieses Bild stellt einen Teil eines größeren, verrukösen Naevus dar. Es handelt sich also hier nicht, wie in den früheren Präparaten, um einen eben beginnenden Naevus, so daß man wohl hier nicht von vornherein erwarten kann, die direkten Übergänge zu finden. Doch zeigt sich in diesen Präparaten besonders schön, wie



die dopareagierenden pigmentierten Naevuszellen aus der Epidermis hervorgehen und in die Tiefe wachsen. Auch läßt sich an diesem Schnitt nachweisen, wie die Zellen nach und nach in der Tiefe ihre Dopaoxydase (ihre biochemische Epithelzelleneigenschaft) verlieren.

Von den früheren, für und gegen die epidermoidale Genese der Naevuszellen angeführten Argumenten war keines vollkommen beweisend, da alle von rein strukturellen Veränderungen der Haut ausgingen, von denen viele (Plasmafasern, „Randbindegewebe", „direkte Übergänge") teils durch die Präparation verändert sein konnten, teils auf Täuschungen durch die Schnittführung zurückzuführen waren. Die intraepidermoidalen „Inseln" und die oft unleugbar innige Verbindung zwischen Epithel und Naevuszellengruppen wurden von einigen Autoren als ein zentripetal gerichteter Prozeß aufgefaßt, von anderen als ein in der entgegengesetzten Richtung sich bewegender[1]). Es fehlte immer eine sichere epitheliale — und nur epitheliale — Zelleneigenschaft, die an den Naevuszellen erprobt werden könnte. Diese haben wir jetzt in der Dopaoxydase. Schon in seiner ersten Arbeit mit Ryhiner hat Bloch die dopareagierende Eigenschaft der Naevuszellen (verruköser Naevus) zeigen können; durch Untersuchungen an beginnenden Linsenflecken habe ich mit Sicherheit den Einwuchs der dopareagierenden Epithelzellen in das Corium als Beginn der Naevusbildung zeigen können. Die „Abtropfungsbilder" Unnas haben hierdurch ihre Bestätigung als einleitender Prozeß der Bildung pigmentierter Naevi erfahren.

[1]) Eine ziemlich ausführliche Übersicht über diese Theorien und Arbeiten findet man z. B. bei Riecke: Zur Naevusfrage. Dieses Archiv **65**, 65. 1903; und Fick: Über weiche Naevi. Monatsh. f. prakt. Derm. **48**, 396. 1909.



Zur Kasuistik der Kälberflechte.

Von

Prof. Dr. **J. Kister** und Dr. **E. Delbanco.**

(Aus dem staatlichen Hygienischen Institut in Hamburg [Direkt. Prof. Dr. Dunbar].)

Mit 3 Textabbildungen.

Auf manchen Gütern kommen häufig bei jungen Kälbern Trichophytieerkrankungen vor, die man auch, weil die Affektion meistens in der Umgebung des Maules auftritt, als Teigmaul oder Maulgrind bezeichnet hat. Die Flechte bildet umschriebene Herde ohne entzündliche Höfe, die kleineren sind mit Schuppen, die größeren mit Krusten bedeckt. Die Tiere haben dabei keine Temperaturerhöhung und befinden sich im allgemeinen ganz wohl. Der Besitzer eines Gutes in Ostholstein, wo diese Flechte häufig vorkommt, schreibt dazu folgendes: Hauptsächlich tritt die Flechte bei den Kälbern hervor, wenn sie 4—8 Wochen alt sind. Sie fängt meistens am Kopf und Hals an und verbreitet sich dann fleckenweise über den Oberkörper. Während des Sommers, also wenn die Tiere im Freien auf der Wiese sind, verschwindet sie, vermutlich durch Einwirkung der Sonne. Im zweiten Winter, bei 1—2jährigen Tieren, erscheint sie wieder, nimmt aber mit steigendem Alter ab, erscheint bei 2—3jährigen Tieren nur ausnahmsweise, bei Kühen eigentlich gar nicht, auch nicht, wenn sie neben jungen, erkrankten Tieren stehen. Übertragung auf Pferde, welche mit erkrankten Tieren auf der Wiese waren, habe ich nicht gesehen. Bei starkem Besatz mit Flechten gedeihen besonders die ganz jungen Tiere schlecht. Auch werden die schlecht genährten Kälber besonders stark befallen. Als Gegenmittel gebrauche ich Jod mit wenig Erfolg. Am besten wirkt noch öfteres Bestreichen mit reinem Petroleum. Bemerken will ich noch, daß mir mehrfach, besonders auch im letzten Winter, Übertragungen auf Menschen, die recht unangenehm wirkten, vorgekommen sind. Diese Fälle wurden mit Erfolg durch Bestrahlung geheilt.

Die zur Untersuchung eingesandten Schuppen der Kälberaffektion ließen, mit verdünnter Kalilauge behandelt, mikroskopisch trichophytieähnliche Wuchsformen erkennen. Auf Mannitagar gebracht wuchsen neben vereinzelten Verunreinigungen nach mehreren (etwa 8) Tagen kleine weißliche Pilzrasen hervor, die weiter in Reinkultur auf Traubenzuckeragar und Mannitagar verimpft, ein an Favus



einerseits, an Trichophytie andererseits erinnerndes Wachstum zeigten. Die Kulturen wachsen sehr langsam, bei 37° besser als bei Zimmertemperatur. Sie dringen in die Tiefe des Nährbodens ein und sehen von unten her gelblich gefaltet aus. An der Oberfläche bilden sie einen mehr oder weniger gewulsteten, weißen Flaum mit radiär nach der Peripherie verlaufenden Einsenkungen. Das Photogramm läßt dieses schon makroskopisch für Trichophytiepilze verdächtige Wachstum erkennen (Abb. 1). Mikroskopisch boten die Pilze nichts Charakteristisches dar, was besonders wohl auf den Nährboden zurückzuführen ist, auf dem sie in Ermangelung des Sabouraudschen Nährbodens gezüchtet waren.

Um die Trichophytienatur dieser Kultur sicher festzustellen, wurde ein Impfversuch ausgeführt. Fräulein Scheerer, Laborantin am Hygienischen Institut, die sich bereits früher bei der Züchtung von Trichophytiepilzen aus Papiergeld (Deutsche med. Wochenschrift 1918, Nr. 25) einer Impfung unterzogen hatte, stellte sich in dankenswerter Weise auch hierfür zur Verfügung. Ein Stückchen der Kultur wurde unterhalb des linken Schlüsselbeins kräftig in die Haut verrieben. Wie zu erwarten war, hatte die früher erfolgreiche Impfung mit Trichophyton cerebriforme keine Immunität gegen den Pilz der Kälberflechte ergeben. Nach einigen Tagen zeigten sich die ersten Erscheinungen, die in Rötung und Schwellung der Impfstelle bestanden. Es bildete sich dann allmählich eine etwa markstückgroße, wenig gerötete Flechte mit scharfem Epithelrand und girlandenförmiger Umgrenzung heraus, die mit einer Infiltration der Cutis einherging und an der Oberfläche mit feinen, kleienförmigen Schüppchen bedeckt war, im Zentrum abheilend. (Siehe Photogramm Abb. 2.) Aus den Schüppchen der Flechte ließen sich dieselben Pilze wie aus den von den Kälbern stammenden Schuppen und Borken herauszüchten. Die Abbildung zeigt eine Kultur auf Traubenzuckeragar von demselben Alter wie die direkt von der Kälberflechte gewonnene (Abb. 3). Die Flechte wurde mit den üblichen Mitteln behandelt, war jedoch sehr hartnäckig und schwer beeinflußbar. Den Erreger dieser Flechte würde man als Trichophyton faviforme album bezeichnen können. Prof. Plaut, dem die Kultur gezeigt wurde, stimmte dieser Bezeichnung zu.

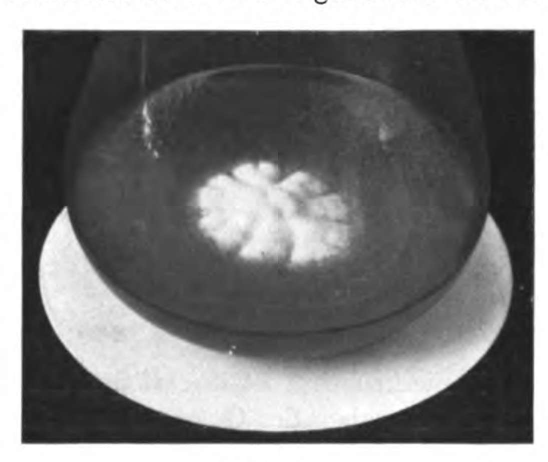


Abb. 1. Kalb.
Traubenzucker (2%) — Pepton (2%) — Agar.

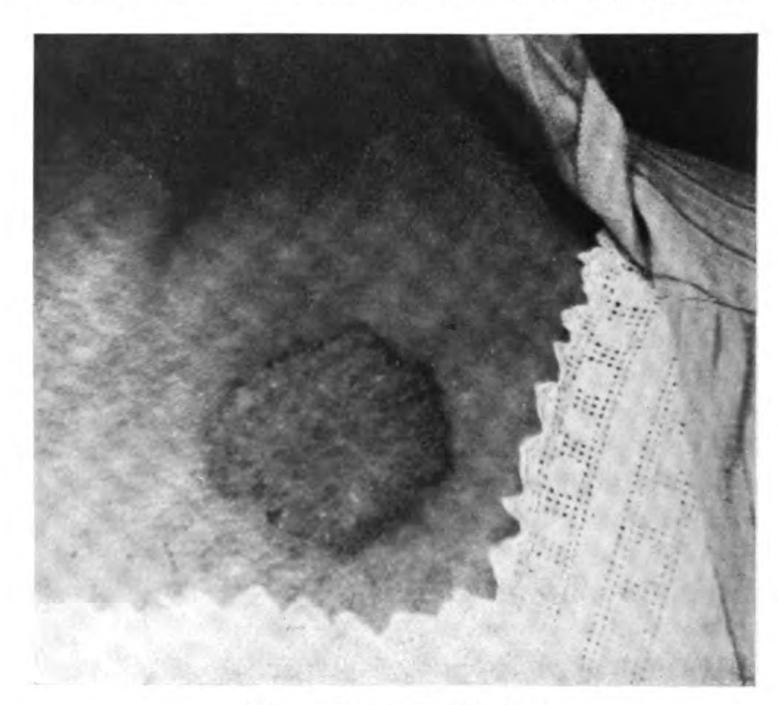


Abb. 2. Scheerer. Hautimpfung.

Bemerkenswert ist die erfolgreiche Übertragung auf den Menschen, die die Angaben des Gutsbesitzers, daß auch Übertragungen von Kälbern auf den Menschen vorgekommen seien, trotz der weiten Verbreitung



Abb. 3. Scheerer. Traubenzucker (2%) — Pepton (2%) — Agar.

der Bartflechte als wohl möglich nachweist. Plaut beobachtete in Hamburg diese faviforme Trichophytie ausschließlich bei Leuten, die mit Kälbern und Rindern zu tun hatten[1]). Der faviforme Pilz soll den gebräuchlichen Mitteln gegenüber widerstandsfähiger sein als der hier meist verbreitete cerebriforme Trichophytiepilz der Bartflechte.

[1]) Kolle-Wassermann 5. 1913.

Herpes urethrae.
(Urethritis non gonorrhoica acuta ohne Bakterienbefund.)

Von
Priv.-Doz. Dr. **E. Klausner** (Prag).

Im Anschlusse an die Veröffentlichung eines eigenartigen Falles von Epididymitis und Prostatitis acuta non gonorrhoica habe ich im Jahre 1914 über einen Typus der Urethritis non gonorrhoica unbekannter Ätiologie berichtet, der sich von der Waelschen Form durch die Akuität des Beginnes, die günstige, therapeutische Beeinflußbarkeit und die Tendenz zur raschen Abheilung auffällig unterschied.

Es war mir deshalb von Anfang an nicht zweifelhaft, daß die von mir des öfteren beobachtete Form der nichtinfektiösen, akuten Urethritis in keinerlei Zusammenhang mit der allen Venerologen geläufigen, klassischen Urethritis non gonorrhoica (Waelsch) stand, die

1. durch das lange Inkubationsstadium,
2. den von allem Anfang an exquisit chronischen Beginn und Verlauf,
3. die geringfügigen, subjektiven und objektiven Symptome,
4. den stets auch in den allerersten Stadien der Erkrankung negativen Gonokokkenbefund,
5. den langwierigen, chronischen Verlauf mit in keinem Falle und mit keiner auch der „modernsten" Behandlungsmethode zu erzielenden, vollkommenen Heilung,
6. die schlechte Prognose quoad durationem morbi et sanationem treffend charakterisiert war.

Königstein, der für die bakterielle, nicht gonorrhoische Urethritis mit Rücksicht auf den Beginn, Verlauf und Prognose eine Sonderstellung gegenüber der Urethritis unbekannter Ätiologie in Anspruch nimmt, teilt, was letztere anbetrifft, vollkommen die Meinung Waelschs.

Die seinerzeit von mir beschriebene Urethritis acuta unbekannter Ätiologie trat gewöhnlich, wenn auch nicht immer, im Anschluß an einen Geschlechtsverkehr, im letzteren Falle schon am nächsten oder spätestens übernächsten Tage auf. In seltenen Fällen hatte oft monatelang zuvor kein Coitus stattgefunden. Die subjektiven Erscheinungen, bestehend in leichtem Brennen besonders nach dem Harnlassen, waren eigentlich stets gering, hingegen waren die objektiven Symptome oft recht stürmisch. Die Harnröhrenöffnung verklebt, die Urethralschleimhaut derselben intensiv gerötet und geschwollen, die eitrige Sekretion

oft geradezu profus. Das Sekret war entweder dickflüssig eitrig von grünlichgelber Farbe; bei Patienten, bei denen der Zustand schon mehrere Tage bestand, war das Sekret dünnflüssig, wässerig-serös mit makroskopisch sichtbaren grauweißen Flocken. Mikroskopisch war das Charakteristische die absolute Bakterienfreiheit des Sekretes, das in den frischen Fällen fast ausschließlich aus polynucleären, neutrophilen Leukocyten bestand, zwischen welchen zahlreiche runde, kugelige Gebilde (pyknotische Kerne zerfallener Leukocyten) durch intensivere Färbbarkeit hervortraten. In den Flocken des serös-eitrigen Sekretes fanden sich neben den Leukocyten zahlreiche Lymphocyten und oft in Verbänden befindliche Harnröhrenepithelien, von denen manche deutliche Zeichen von Zellzerfall aufwiesen.

Was die Behandlung betrifft, so heilten alle Fälle innerhalb 2 Wochen zum Teil ohne jede Lokalbehandlung, teils nach Injektionen mit Argent. nitr. 0,02—0,05 ad. 200,0 oder Cupr. sulfur. 0,05 ad 200,0.

Ich hatte in meiner ersten Mitteilung auf die Tatsache hingewiesen, daß einen großen Teil der Patienten mit Urethritis acuta unbekannter Ätiologie Studenten der Medizin und vor allem verheiratete Männer bildeten, ein Umstand, den ich im Laufe der weiteren Beobachtungen immer wieder bestätigt fand und der für die Erforschung der Ätiologie dieser Harnröhrenaffektion nicht ohne Bedeutung war.

Ich konnte also folgende Tatsachen feststellen. Studenten (Mediziner) und vor allem Ehemänner erkrankten häufig anschließend an einen Geschlechtsverkehr an einer akuten Urethritis ohne Bakterienbefund. Bald fiel mir in meinen Journalen das Faktum auf, daß gerade ein und derselbe Patient mit den gleichen Erscheinungen mehrere Male, oft nach Monaten und Jahren, wiederkam, die Urethritis acuta ohne Bakterienbefund auch ein zweites und drittes Mal rasch und ohne Folgen abheilte.

Bei fast allen Fällen, besonders aber bei den verheirateten Patienten, fand sich stets die gleiche, typische anamnestische Angabe: verdächtiger, bzw. extramatrimonieller Coitus, Ausbruch der Urethritis tags darauf, spätestens nach 48 Stunden. Stets handelte es sich um besonders ängstliche Individuen, bei denen der kurz vorausgegangene Geschlechtsverkehr entweder wegen der besonderen Befürchtung einer Infektion oder auch wegen der bei den betreffenden Ehemännern noch dazu kommenden moralischen Bedenken tiefgehende Beunruhigung hervorgerufen hatte. Erwähnt soll noch an dieser Stelle werden, daß sicher auch die stärkeren sexuellen Erregungen, besonders bei seltenerem, außerhelichem Verkehr gewisser nervös veranlagter Ehemänner, eine nachweislich große Rolle für das Auftreten von Herpes-simplex-Eruptionen spielen; so ist mir ein Fall bekannt, betreffend einen verheirateten Mann von scharfer Beobachtungsgabe, der, wie er selbst angibt, jedes-



mal nach einer starken, sexuellen Erregung, gewöhnlich außerhalb seines ehelichen Liebeslebens hervorgerufen, mit absoluter Sicherheit mit einer Herpes-simplex-Erruption an der Wangen- oder Lippenhaut reagiert.

Diese Tatsachen waren es, die allein schon an die Möglichkeit denken ließen, es könnte sich bei der abakteriellen Form der akuten Urethritis um einen Herpes urethrae entsprechend dem Herpes progenitalis handeln, von dem bekannt ist, daß die eben angeführten Kategorien von Patienten am häufigsten zum Auftreten solcher Herpeserruptionen neigen. In der Tat gelang es mir in der Folge nachzuweisen, daß im Laufe der Beobachtungen ein und dieselben Patienten einmal mit Herpes urethrae, das andere Mal mit Herpes progenitalis der Glans, des Sulcus glandis oder der Haut des Penis, dann wieder einmal mit Herpes urethrae, d. h. mit den Erscheinungen der Urethritis non gonorrhoica acuta ohne Bakterienbefund, erkrankt in meine Behandlung kamen. Endlich gelang es schließlich in einem Falle, betreffend einen besonders häufig von Herpes progenitalis heimgesuchten, äußerst ängstlichen und nervösen Beamten, beide Formen des Herpes simplex gleichzeitig festzustellen. Der wieder mit typischem Herpes progenitalis behaftete Patient zeigte daneben die klinisch ganz einer vehementen Gonokokkeninfektion gleichenden stürmischen Erscheinungen der abakteriellen Urethritis acuta. Die Schleimhaut der Urethralöffnung war intensiv gerötet und ödematös mit zahlreichen, etwa stecknadelkopfgroßen, oberflächlich an Aphthen erinnernden Ulcerationen besetzt, die in gleiche Geschwürchen, zum Teil noch intakte Bläschen an der Glans um die Harnröhrenöffnung herum ihre Fortsetzung nahmen.

Zusammengefaßt läßt sich der Schluß ziehen, daß die von mir beschriebene Form der akuten, abakteriellen Urethritis nichts mit dem Krankheitsbilde der Waelschen Urethritis non gonorrhoica zu tun hat. Sie ist nichts anderes als eine Herpes-simplex-Erruption der Urethra, entsprechend dem Herpes progenitalis der Haut.

Die Charakteristica des Herpes urethrae sind:

1. der akute Beginn, gewöhnlich 24—48 Stunden post coitum, mit intensiver Eitersekretion ohne besondere subjektive Beschwerden bei nervösen Individuen nach verdächtigem bzw. außerehelichem Geschlechtsverkehr;

2. die absolute Bakterienfreiheit des Sekretes;

3. auffallende Zerfallserscheinungen an Leukocyten und Harnröhrenepithelien;

4. die rasche Abheilung ohne besondere Behandlung;

5. das wiederholte Auftreten des Herpes urethrae bei ein und demselben Individuum, häufig abwechselnd oder auch gleichzeitig mit Herpes progenitalis.

Die Hannoversche Mikrosporie-Epidemie und ihr Erreger.

Von
Dr. W. Klehmet,
Assistenzarzt.

(Aus dem Städtischen Krankenhause II Hannover [Direktor Dr. Stümpke].)

Mit 10 Textabbildungen.

Im Oktober 1919 hatte ich in der Dtsch. med. Wochenschr. eine kurze Mitteilung von einer Mikrosporieepidemie[1]) veröffentlicht[2]) mit der Angabe, daß der Erreger wahrscheinlich ein bisher noch nicht beschriebenes Mikrosporon sei. Die Epidemie als solche ist jetzt erloschen, die letzten Krankheitsfälle sind in Heilung. Der Erreger ist durch Kulturverfahren und Impfversuche eingehend studiert, so daß jetzt ein hinlänglich gesichertes Urteil darüber abgegeben werden kann.

Der **weitere klinische Verlauf** hat nicht mehr viel Neues gebracht. Auch das mikroskopische Bild der einzelnen Herde blieb sich weiterhin gleich. Ich verweise deshalb auf meine oben erwähnte frühere Mitteilung. Nach der ersten Veröffentlichung sind aus dem gleichen Waisenhaus noch 6 Kinder zu uns gekommen. Im ganzen sind von uns 41 Fälle behandelt, davon waren 36 Knaben und 5 Mädchen. Die 6 noch später Hinzugekommenen waren alle mit demselben Mißerfolg längere Zeit vorbehandelt. Nicht einmal dort gebrauchte stark ätzende Mittel, nach deren Anwendung Haut, Galea und Periost abgestoßen wurden, so daß der Knochen bloß lag, hatten ans Ziel geführt; denn am Rande dieser Herde übriggebliebene infizierte Haare hatten sogar noch weitere Stellen des Kopfes angesteckt.

Über die Wirkung der Röntgenstrahlen und den weiteren Verlauf der Krankheit danach ist hier noch einiges ausführlicher zu besprechen. Die Dosierung war in allen Fällen die gleiche, wie auch die angewandte Technik stets dieselbe war. Es wurden je nach der Größe des Kopfes bei 4—6 Einstellungen 10 x mit $^1/_2$ mm Alum. Filter gegeben. Nur in Fällen, bei denen der Herd im Nacken oder der Stirn nur wenig auf die behaarte Kopfhaut übergriff, wurde nur diese eine Stelle mit ihrer Umgebung geröntgt, sonst stets der ganze Kopf. Die Wirkung an sich war immer die gleiche: Nach Ablauf der üblichen Zeit fielen die Haare der gesunden Umgebung aus, bzw. ließen sie sich schmerzlos epilieren. Die Wirkung auf die infizierten Haare dagegen blieb, wie in der ersten Mitteilung schon als besonders auffallend erwähnt, oft vollkommen aus. Ja, diese Haare antworteten mit vermehrtem Wachstum. So sind es 6 besonders hartnäckige Fälle, die im Laufe von etwa 9 Monaten 3 mal geröntgt werden mußten. Bei 21 genügte eine

[1]) Im Hinblick auf diese Epidemie ist von meinem Chef, Herrn Dr. Stümpke, im Nov. v. Js. im hiesigen Med. Verein ein Vortrag gehalten, in dem auch besonders auf Diagnose, klinischen Verlauf und Therapie eingegangen wurde.

[2]) Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 43. 1919.



2malige Bestrahlung, 14 reagierten schon auf die erstmalige Dosis. Bei diesen war der Verlauf folgender: Die infizierten Haare konnten, wenn die der gesunden Umgebung sich leicht epilieren ließen, z. T. in toto herausgezogen werden; die übrigen brachen bei der Epilation wie bei der Mikrosporie üblich in der Haut ab. Es wuchs dann aber nicht wie sonst in einigen wenigen Tagen das Haar wieder durch die Haut hindurch. Die Follikelschwellungen, die dem Herd das plateauartige Aussehen gegeben hatten, gingen in etwa 3—4 Wochen zurück. Die Schuppung der Epidermis hörte auf. Nach ungefähr 6 Wochen erschienen die übriggebliebenen Haarstümpfe an der Oberfläche. Sie folgten jetzt leicht dem Zuge der Epilationspinzette und zwar mit ihrem Bulbus. Damit war Heilung eingetreten. Dies Sichtbarwerden der Stümpfe beruhte nicht auf eigenem Wachstum, sondern das von der Haarpapille nach zeitweiliger Ruhe neugebildete Haar — in allen Fällen ein lanugoartiges — drängte den Stumpf des alten abgestorbenen hinaus. Feinste punktförmige, narbenähnliche Vertiefungen an der Stelle der Follikelöffnungen bezeichneten in diesen Fällen stets den früheren Sitz des erkrankten Haares.

Eine andere Art der Heilung zeigten die Fälle, die 2 oder gar 3 mal geröntgt werden mußten. Eine Norm des Heilungsverlaufs läßt sich hier nicht feststellen. Bei einigen der kleinen Patienten, die durch die erste und auch durch die zweite Bestrahlung nicht beeinflußt wurden, gingen nach der zweiten bzw. dritten die Erscheinungen zurück, in der Art, wie es oben beschrieben ist. Was die Unwirksamkeit der ersten oder zweiten Bestrahlung verursacht hat, war nicht sicher festzustellen. Ein spezifischer Einfluß des Mikrosporons selbst ist schwer vorstellbar, noch dazu es sich doch um die Wirkung auf die Haarpapille handelt, die immer frei ist von Pilzelementen. Ich habe fast den Eindruck, als sei die vorausgegangene Behandlung mit Salben nicht schuldlos. Trotz gründlicher Entfernung der Salbenreste mit Benzin usw. vor dem Röntgen mögen der mit Fett vollgesogene Sporenmantel und die reichlich in die Follikel eingeriebene Salbe die Wirksamkeit der Strahlen so abgeschwächt haben, daß sie nicht mehr als Epilationsdosis gelten konnten. Daß kein Dosierungsfehler vorlag, wird durch das schon oben erwähnte Ausfallen der Haare in der gesunden Umgebung bewiesen. So wäre es auch zu erklären, daß in vielen Fällen die Papille auf die Bestrahlung als auf eine anregende Dosis mit verstärktem Wachstum reagierte. Aus dieser Annahme zog ich die Nutzanwendung und behandelte später, wenn sofortiges Röntgen nicht möglich war — durch Gassperrstunden mußte zeitweilig der Betrieb sehr eingeschränkt werden —, nie vorher mit Salben, sondern nur mit heißen Essigsaure-Tonerde-Kataplasmen; bei draußen vorbehandelten Fällen wurde 10—14 Tage mit dem Röntgen gewartet. Der Erfolg spricht bis zu einer gewissen Grenze für diese Annahme; denn in diesen Fällen kam ich meist, allerdings auch nicht immer, mit der ersten Dosis zum Ziel. Auffallend bleibt aber, daß weder meines Wissens andernorts noch bei uns bisher in Trichophytie- oder Mikrosporiefällen unter ähnlichen Voraussetzungen bei richtiger Dosierung derartige Versager beobachtet worden sind.

In der Mehrzahl dieser Fälle spielte sich aber der Heilungsvorgang folgendermaßen ab: Mit jeder Bestrahlung nahm auf der befallenen Stelle die Zahl der infizierten Haare ab. So gab es Herde, auf denen sich die meisten Haare nach der ersten Bestrahlung in toto epilieren ließen. Es wuchs dann ein feines Lanugo zur üblichen Zeit, zwischen dem spärlich infizierte Haare standen; jedem Versuch einer Epilation trotzten diese, indem sie wie unbehandelte Mikrosporie-Haare abbrachen. In einigen Fällen hatte das Lanugo schon wieder normalem Haarwachstum Platz gemacht, und immer noch ließen sich bei genauerer Untersuchung kranke Haare feststellen. Alle bisher verwandte Mühe war umsonst gewesen,



der Fall mußte nochmals voll geröntgt werden; erst dann kam die Krankheit zum endgültigen Abschluß.

Bei anderen Kindern verringerte sich nach dem ersten und zweiten Bestrahlen die Zahl der nachwachsenden Stümpfe nur wenig. Nur vereinzelte Haare ließen sich in toto epilieren. Da zwischen den einzelnen Röntgenbestrahlungen tunlichst ein Vierteljahr Pause gemacht werden sollte, so boten diese Patienten nach halbjährigem Krankenhausaufenthalt im Grunde dasselbe Bild wie bei ihrer Aufnahme. Aber auch hier wirkte die dritte Bestrahlung heilend. Mindestens 3 Wochen lang vor ihr war jede Salbenbehandlung ausgesetzt worden. Diesen langsam ausheilenden Fällen eigentümlich war das Fehlen der oben beschriebenen narbenähnlichen Bildungen, so daß späterhin durch nichts der ehemalige Ort der Erkrankung sich von der übrigen Kopfhaut unterschied.

Die Therapie unterstützend und den Krankheitsverlauf erheblich abkürzend erwiesen sich, wie schon in der ersten Mitteilung betont, die Follikeleiterungen. Stets waren ja die Follikel der befallenen Haare entzündlich geschwollen. Bisweilen abscedierten mehr oder minder zahlreiche Follikel. Diese kleinen Eiterherde, die nie konfluierten und nie das Bild eines wirklichen Kerion Celsi zeigten, wurden nach 4—5 Wochen spätestens resorbiert. Stets war dann das erkrankte Haar entweder vorher spontan mit seinem Bulbus ausgefallen, oder es hatte sich in dieser Zeit in toto epilieren lassen. Diesen natürlichen Heilungsvorgang suchten wir durch lebhaft die Haut reizende Mittel, wie Pyrogallol, Sap. virid., Ol. Terebinth. usw. zu unterstützen und nachzuahmen. Es gelang auch, aber doch nur beschränkt, genau wie auch in keinem Falle eine vollkommene Spontanausheilung auf diese Weise stattfand, da niemals alle Follikel eines Herdes zur Abscedierung gelangten.

In der Hauptsache stimmt die Heilung nach Röntgenbestrahlung mit dem Bilde der spontanen, wie es Sabouraud[1]) gibt, überein. Nur finde ich, daß die zwischen den gesunden übriggebliebenen einzelnen kranken Haare nicht, wie S. es angibt, so schwer zu finden sind. Denn im Gegensatz zu seiner Annahme: „ils sont fins", sind sie — ganz abgesehen von dem Sporenmantel — besonders dick und unterscheiden sich dadurch leicht von dem Lanugo und auch von dem zuerst danach wachsenden normalen Haar; von diesem auch noch durch ihre stumpfere und etwas hellere Farbe.

Auch wir fanden infizierte Haare, die im Schutz der sie umgebenden neugewachsenen gesunden eine Länge bis zu $1^1/_2$ cm erreichten, längere wurden nicht beobachtet. Eine Weiterverbreitung der Krankheit von diesen alten „überständigen" infizierten Haaren bei demselben Kinde hat hier nie stattgefunden. Die von diesen Haaren angegangenen Kulturen und positiven Impfversuche beweisen aber die Lebensfähigkeit und Virulenz der Sporen. Das war der Grund, in allen Fällen auf stationärer Krankenhausbehandlung zu bestehen, was auch nach Überwindung einiger Schwierigkeiten gelungen ist. Da auch die geröntgten Kinder noch infektiös sind, wäre uns bei ambulanter Behandlung wohl kaum die Beschränkung auf verhältnismäßig so wenig Fälle und die anscheinend jetzt vollkommene Sistierung der hiesigen Epidemie gelungen. Es wurde auch kein Kind von uns entlassen, ehe nicht eine abschließende Beobachtungszeit in den von Infektiösen abgesonderten Räumen erlaubte, eine sichere Heilung zu konstatieren. Diese wurde angenommen, wenn während der über mehrere Wochen ausgedehnten Beobachtungsdauer keine infizierten Haare mehr nachwuchsen. Mindestens waren dann bei dem Kind während eines Verlaufs von 6—8 Wochen keine kranken Haare mehr gefunden worden. Natürlich wurde während dieser ganzen Zeit jedes nur im geringsten verdächtige Haar oder eine verdächtige Schuppung

[1]) Maladies du cuir chevelu. III. Les Teignes. Paris 1910.

mikroskopisch untersucht. Eine Infektion des jungen Haares wurde nie beobachtet.

Im Waisenhaus von mir vorgenommene Nachuntersuchungen in ungefähr monatlichen Abständen haben ergeben, daß einmal alle Kinder bis heute frei von Rezidiven geblieben sind, zweitens, daß bisher in allen Fällen die Mikrosporie allein keinen bleibenden Haarausfall verursacht hat.

Anders ist das Bild, wenn mit der Mikrosporie eine Impetigo contagiosa vergesellschaftet war, wie wir es in 3 Fällen hatten. Schon der Aufnahmebefund war dann ein ganz anderer: Auf dem Kopf sahen die von beidem betroffenen Stellen weder wie ein Impetigo — noch wie ein Mikrosporieherd aus. Sie boten ein Bild, das an ein Kerion erinnern konnte; in andern Fällen war so starke Borkenbildung vorhanden, wie sie zuweilen bei der Impet. contag. alter oder dekrepider Leute beobachtet wird. Merkwürdig war es auch, daß diese Impetigo-Mikrosporieherde nie einfach münzenförmig aussahen, wie es jede dieser Krankheiten für sich im allgemeinen tut, sondern meistens wurde ein Ring gebildet, der zuweilen nicht geschlossen war und sich dann hufeisenförmig präsentierte. Die von diesem Wall umgebene Stelle der Kopfhaut zeigte vollkommen normales Haarwachstum. Allen diesen Fällen gemeinsam war der schließliche Ausgang in eine absolut haarlose, etwas unter dem Hautniveau liegende Narbe. Diese Impetigo-Mikrosporieherde heilten übrigens wesentlich schneller als die reinen Mikrosporieherde desselben Kopfes; wohl analog der spontanen Heilung infolge der Follikeleiterungen.

Herde auf der unbehaarten Haut wurden bei 16 Kindern gefunden, also in einer großen Zahl. Ihre Lokalisation war mit Ausnahme der unteren Extremitäten an allen Körperteilen ungefähr gleichmäßig. Von einer Prädilektionsstelle konnte jedenfalls nicht gesprochen werden. Zur Beobachtung kamen münzenförmige, ringförmige und irisähnliche Bildungen. Niemals wurde Bläschen- oder gar Eiterbildung gesehen. Sie schwankten zwischen Erbs- und Handtellergröße. Unter antiparasitärer Behandlung heilten sie stets bald ab. In Wirklichkeit ist die Zahl der bei dieser Epidemie mit Herden auf der unbehaarten Haut beobachteten Kranken noch größer, weil sich bei verschiedenen Kindern des Waisenhauses die Mikrosporie nur hier manifestierte. Diese Fälle wurden nicht aufgenommen; sie wurden gleich nach ihrer jeweiligen Entdeckung im Waisenhaus isoliert, mit Jodtinktur usw. behandelt und heilten dann in kurzer Zeit ab.

Die Behandlung mit Trichophytin, Trichon und Pyhagen war gänzlich erfolglos. Ebenso Einspritzungen von Ol. Terebinth haben, wie jetzt am Schluß der Beobachtung mit Sicherheit gesagt werden kann, die Heilung nicht abkürzen können.

Den Trichophytiden ähnliche Efflorescenzen sind bei uns nicht zur Beobachtung gekommen.

An dieser Stelle möchte ich noch erwähnen, daß durch reichliche Behandlung mit Salben, deren Grundlage meist Vaseline war, bei einzelnen Kindern außerordentlich starke Comedonenbildung aufgetreten ist. Die Gesichtsfarbe dieser Kinder erschien aus einiger Entfernung fast schwarz. Die Beseitigung dieser Comedonen erwies sich als sehr schwierig und ist in einigen Fällen bis zur Entlassung der Kinder nicht vollkommen gelungen. Es muß entschieden eine Disposition für dieses „Vaselinoderm" angenommen werden; denn wenn überhaupt, trat es bei dem betreffenden Kind bald nach Beginn der Therapie auf.

Als weiteren Nebenbefund möchte ich ein gehäuftes Auftreten von Molluscum contagiosum nicht unerwähnt lassen. Ich bemerkte es zuerst im Spätsommer an der Stirn eines Kindes, das besonders reichlich mit Comedonenbildung behaftet war; kurze Zeit danach bei einem weiteren ebensolchen. Dann kam fast in jeder Woche der eine oder der andere neue Fall hinzu, so daß schließlich bei



11 Kindern diese Neubildung zu finden war. Die meisten waren gleichzeitig mit starker Comedonenbildung behaftet. Bei meinen Nachuntersuchungen im Waisenhaus fand ich auch noch bei weiteren Kindern beginnende Mollusc. contag., die bei ihrer Entlassung noch frei davon waren. Stets saßen sie im Gesicht vornehmlich in den Mundwinkeln und an den Augenlidern. So fanden sich in einem Falle im rechten Mundwinkel 12 Mollusc. contag. dicht gedrängt von Stecknadelkopf- bis Linsengröße. An den sonst bekannten Lieblingssitzen, dem Genitale und der Umgebung des Anus sind sie hier in keinem Fall aufgetreten.

Infektionen des Pflegepersonals sind 3 zu verzeichnen. Es handelte sich jedesmal um Erwachsene im Alter über 26 Jahre. Einmal betraf es eine Krankenschwester des hiesigen Kinderkrankenhauses, die sich viel mit einem Mikrosporiekind beschäftigt hatte, ehe es als solches erkannt wurde. In den zwei weiteren Fällen erkrankten eine Schwester und eine Pflegerin, die beide auf unserer Mikrosporie-Station mit Epilieren viel beschäftigt waren. Alle 3 Male war der Sitz der Erkrankung die zarte Haut zwischen den Mammae. Die Herde heilten unter antiparasitärer Behandlung in kürzester Zeit ab Hier wie auch bei den Hautherden der Kinder wurde nie über Juckreiz geklagt.

Makroskopisch bot das erkrankte Haar mit seinem Sporenmantel das gewöhnliche Bild des Mikrosporiehaares. Bei der **mikroskopischen Untersuchung** ungefärbter Stümpfe ließen sich in allen Fällen reichlich Pilzelemente nachweisen. Die den untersten Teil des Haares umgebende grauweiße Hülle bestand aus dicht an- und übereinandergelagerten gleichmäßig polygonal geformten kleinen Sporen 2 μ groß. Nach den üblichen Methoden der Aufhellung des Haares traten die im Inneren des Haarschaftes verlaufenden scheinbar selten septierten Mycelfäden hervor. Sie waren verschieden breit und besaßen eine deutlich als helleren Streifen erkennbare Hülle. Klarer wurde das Bild im gefärbten Präparat. Man erkannte

1. Mycelien, 1,5—2,5 μ breit, selten septiert; ihre Hauptverlaufsrichtung war in der Längsrichtung des Haares, aber nicht gerade, sondern in unregelmäßig flach-S-förmigen Windungen, so daß sie selten auf eine längere Strecke hin sichtbar waren. Ihre oben im Haar spärlichen, nach unten zu häufiger werdenden Seitenzweige wuchsen stets im selben Sinne, damit die einzige hier beobachtete Verlaufsrichtung, nämlich wurzelwärts, anzeigend. Nach unten zu wurden sie schmaler. Unterhalb des Sporenmantels bildeten sie oft ein dichtes Geflecht, die sog. Adamsonsche Quaste.

2. Mycelien, ebenfalls nach unten wachsend, aber häufiger septiert; die einzelnen Abschnitte bildeten meist Rechtecke, die 2—3 mal so lang als breit waren. Auch diese Mycelien verliefen gewunden; sie waren „knorriger"; im Gegensatz zu den beschriebenen endeten sie häufig in Mycelsporen, die auffallenderweise an Dicke meist wesentlich den Faden, aus dem sie entstanden, übertrafen (5—8 μ breit). Ihre Form war nicht regelmäßig, aber annähernd quadratisch; an Größe übertrafen sie die Sporen, aus denen der äußere Mantel gebildet wurde, und sie ließen sich dadurch sowie durch die ihre Entstehung aus einem



Mycelfaden erkennen lassende Anordnung von jenen gut unterscheiden. In jeder Höhe des Haares waren sie zu finden, soweit sich überhaupt Pilzelemente nachweisen ließen. Am meisten sah man sie in der Höhe und etwas oberhalb der Adamsonschen Quaste.

Häufig waren im ungefärbten Haar silberglänzende, bzw. etwas dunkler erscheinende Fäden sichtbar, ohne Septen und auch nicht die doppelkonturierte Hülle erkennen lassend. In ihrem Verlauf und ihren stets nach unten, der Wurzel zu, gerichteten Verzweigungen glichen sie genau dem intrapilären Mycel. Es handelt sich hierbei, wie es auch andere von den verschiedensten Haarmykosen beschreiben, um abgestorbene Mycelien, die dann von Luft eingenommen wurden.

Kurz oberhalb des Bulbus hörte das Pilzwachstum auf. Das intrapiläre Mycel faserte sich sozusagen in der Adamsonschen Quaste auf; sie bildete die am tiefsten hinabreichende Form des Pilzes. Eine Ausnahme machten die Kolbenhaare. Während die Sporenscheide hier wie sonst oberhalb des Bulbus aufhörte, war bei ihnen der Kolbengrund dicht angefüllt mit Mycelien. Sie färbten sich mit den Farblösungen hier so stark, daß nur durch intensivste Beleuchtung im Mikroskop die einzelnen Fäden erkennbar wurden.

Das Wachstum der Pilze im Haar stimmt also im wesentlichen mit dem, wie es Sabouraud als typisch für das Mikrosporon beschreibt, überein.

Das Mycel in den Epidermisschuppen der Kopfhaut zeigte im mikroskopischen Bilde mit dem der unbehaarten Körperhaut völlige Übereinstimmung. Die im ungefärbten Präparat beobachteten Fäden sind verschieden breit (1—1,5 μ); sie teilen sich ziemlich häufig, ohne dabei wesentlich an Stärke abzunehmen. Das leicht gekörnt erscheinende Innere hebt sich scharf gegen die ziemlich dicke, stark lichtbrechende Hülle ab. Der Verlauf des Mycels ist regellos; bald in flachen, bald in stärkeren Bogen und Knicken zieht es, ohne in derselben Zelllage zu bleiben, durch das Epithel. Rückschlüsse auf die Zellgröße der betreffenden Epithelien, indem die Fäden etwa diese regelmäßig umsäumt hätten, läßt ihr Wachstum nicht zu. Ich betone dies aus einem später noch zu erörternden Grunde. Im gefärbten Präparat erkennt man, daß die Mycelien ziemlich eng septiert sind. Da nun die Hülle ungefärbt bleibt, erscheint der Faden aus lauter Rechtecken zusammengesetzt, die durch verhältnismäßig breite Lücken getrennt sind. Auch die Granulierung tritt nach Färbung stärker hervor; zuweilen erscheint durch Ballung des Protoplasmas das einzelne Glied nochmals septiert. Das erste Septum des abgehenden Zweiges liegt immer ein Stück vom Stamm entfernt, wodurch diese Glieder oft Y-förmig erscheinen. In der Mehrzahl der Präparate war an einer oder an mehreren Stellen der Zerfall in Mycelsporen zu erkennen. Eine andere Art der Fortpflanzung konnte ich in der Epidermis nie beobachten.



Um vergleichende **Kulturversuche** anstellen zu können, bemühte ich mich, die zur Bereitung des Sabouraudschen Milieu d'épreuve nötigen Stoffe zu erhalten. Es ist mir leider nicht gelungen; und noch im März d. J. wurde mir über Straßburg mitgeteilt, daß die betreffende französische Firma ans Ausland nicht liefert. Wenn im folgenden von M. d'épreuve und von M. de conservation geschrieben wird, so sind damit Nährböden gemeint, die zwar nach dem Sabouraudschen Rezept aber nicht mit den Materialien von Cogit hergestellt sind. An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Plaut meinen ergebensten Dank aussprechen für seine Anregungen und Ratschläge, die mir das Einarbeiten in diese Materie wesentlich erleichtert haben. Für meine Versuche benutzte ich nicht nur die beiden Sabouraudschen Nährboden, denn wenn auch M. d'épreuve wohl meist ein günstiger Nährboden ist, so bleibt doch immer die Möglichkeit, durch die Verwendung weiterer Nährböden neue Merkmale des Pilzes zu finden, und es lag mir um so mehr daran, die Eigentümlichkeiten unseres Mikrosporons zu studieren und eingehend zu beschreiben, als jetzt auch andernorts gleiche oder ähnliche Epidemien herrschen, und als der Pilz auf diese Weise desto eher spezifiziert werden kann. Meine exakt zubereiteten Nährboden verdanke ich dem hiesigen Medizinal-Untersuchungsamt. Dem Vorsteher, Herrn Prof. Dr. Kirstein möchte ich auch an dieser Stelle für sein liebenswürdiges Entgegenkommen danken. Die Kulturen standen stets bei mir im Zimmer, bei einer Temperatur, die sich zwischen 21° und 25° C bewegte.

Haarmaterial auf M. d'épreuve in Röhrchen oder Erlenmeyerkolben ausgelegt, zeigte mikroskopisch am 2. oder 3., makroskopisch gewöhnlich am 3. bis 4. Tag beginnendes Wachstum. Um das Stümpfchen herum erscheint ein ganz kurzer grauer Flaum, von hier geht ein feinstes strahliges Wachstum aus, mehr in als auf dem Nährboden. Am 6. Tag erreicht die Kultur einen Durchmesser von 6, am 10. meist den von ca 10 mm; makroskopisch hat sich dabei ihr Charakter nicht verändert. Die Abstände zwischen den einzelnen Strahlen sind ziemlich breit. Die Kultur ist so fein, daß sie bei Betrachtung von oben kaum, etwas besser bei seitlicher wahrzunehmen ist; am deutlichsten erkennt men Einzelheiten bei Durchsicht. Um diese Zeit beginnen Verzweigungen sichtbar zu werden. Nach 14 Tagen ist die Kultur im Mittel 14 mm breit, in die Tiefe ist sie dabei nur unwesentlich gewachsen. Die Mycelfäden sind jetzt reich verzweigt, besonders in den zentralen Partien, so daß bei Durchsicht hier die Kultur auch dichter erscheint. Jetzt beginnt die Unterseite, vornehmlich die Mitte, einen gelben Farbton anzunehmen, der mit dem Älterwerden der Kultur allmählich dunkler wird, und der bei 2 Monate alten und noch älteren, nicht mehr wachsenden, ausgesprochen braun aussieht. In Wirklichkeit färbt sich nicht die Kultur, sondern, wie weiter unten deutlich wird, sondert der Pilz einen Farbstoff ab, der in den Nährboden übergeht. In der dritten Woche ungefähr beginnt das Mycel etwas tiefer in das Nährsubstrat zu tauchen. Ich habe aber nie ein 2 mm überschreitendes Dickenwachstum gesehen. Die Kultur wächst fast ausnahmslos konzentrisch weiter, so eine kreisrunde, nicht über die Oberfläche des Nährbodens erhabene Scheibe bildend. Wie im Beginne bildet die Randzone immer ein feiner



Strahlenkranz, zentralwärts folgt dann ein Ring, in dem die Verzweigungen sichtbar sind, zur Mitte hin lassen sich Einzelheiten nicht mehr erkennen. In 4 Wochen ist meist ein Durchmesser von 40 mm erreicht. Zu dieser Zeit treten makroskopisch sichtbar werdende Veränderungen auf. An verschiedenen Stellen, ganz regellos angeordnet, nur nicht in der äußersten Randzone, erkennt man, am besten bei seitlicher Beleuchtung, größere und kleinere Stellen mit einem zarten, grauweißlichen Flaum bedeckt. Es sieht aus, wie wenn nach Fortnahme eines Wattestückchens hier und da feinste Teilchen an der Oberfläche haften geblieben wären. Im weiteren Verlauf wird das Aussehen der Kultur etwas stumpfer, die ganze Oberfläche, soweit sie nicht von dem eben beschriebenen Flaum bedeckt ist, erscheint wie angelaufen, dem grauweißen Hauch einer reifenden Pflaume vergleichbar. Bei Durchsicht, besonders in Röhrenkulturen erscheint die Kultur von dieser Zeit an feinwollig. Weitere makroskopische Veränderungen habe ich auf diesem Nährboden nicht feststellen können (Abb. 1 u. 2). Ein Durchmesser von 60 mm war das Höchste, was eine Kultur erreicht hat, trotzdem weitere Ausdehnungsmöglichkeit vorhanden war. Aus einem später zu erörternden Grunde beschreibe ich von allen Nährböden auch das Wachstum der von den primären abgeimpften und weitergezüchteten Kulturen. Auf M. d'épreuve entwickeln sich diese sekundären und tertiären wie die Mutterkultur, nur in etwas kürzerer Zeit.

Auf Milieu de conservation ist das Wachstum bezüglich der Schnelligkeit nicht wesentlich von dem auf M. d'épreuve verschieden. Die Entwicklung des Pilzes ist hier aber üppiger. Bald nachdem der feine Mycelsaum um das ausgelegte Haarstückchen zu erkennen ist, fällt die größere Dichte der Fäden auf. Auch bleibt die junge Kultur nicht so lange spiegelnd glänzend, sondern die Nährbodenoberfläche wird schon ungefähr am 10. Tage stumpf. Zu Beginn der 3. Woche tritt um das Haarstückchen herum ein feiner grauweißer Flaum auf, der sich dann schnell peripherwärts, aber nicht konzentrisch ausbreitet und dabei an Dichte zunimmt, während der graue Farbton in ein reines Weiß übergeht. Am Ende der 4. Woche ist dieser Flaum deutlich über die Oberfläche des Nährbodens erhaben, ihm flach aufsitzend; es ist dies aber nicht überall gleichmäßig, sondern dieses sich etwas Emporheben geht vom Zentrum nach einer oder der anderen Seite der Kultur, zuweilen sektorförmig aus. Dabei bleibt das diesen Flaum bildende Luftmycel kurz und steht so eng gedrängt, daß es einem ganz kurz geschorenen Samt ähnelt. Auch hier wächst die Kultur konzentrisch weiter, wobei die Randzone durch ein kurzstrahliges glänzendes Mycel gebildet wird. Auch auf den ältesten Kulturen bleibt dieser Randstreifen frei von dem Flaum, der schließlich bis auf wenige Stellen dem Nährboden aufsitzt. Faltenbildung habe ich nie beobachtet.



Von der primären übergeimpfte Kulturen sind insofern von jener abweichend, als sie erheblich schneller wachsen und ihre charakteristischen Eigenarten in verstärktem Maße zeigen. Der Flaum ist nicht nur früher der Kultur aufsitzend, sondern sein reinweißes Luftmycel wird auch oft bis 2 mm lang.

Auch auf 3 proz. Gelatine entwickelt der Pilz ein lebhaftes Wachstum. Am 4. oder 5. Tage erscheinen unter dem ausgelegten Haarstück in die Gelatine hineinwachsend feinste Mycelfäden. Nur bei genauestem Mustern sind bei seitlicher Betrachtung, nach einigen Tagen auch auf der Oberfläche wachsende feine Fäden erkennbar. Zu Beginn der zweiten Woche ist das Mycel in den Nährboden hineingewachsen; die Kultur ähnelt jetzt einem feinen Daunenflöckchen. Sie ist jetzt etwas in den Nährboden hineingesunken, so eine flache Delle bildend. Am Anfang der 3. Woche tritt um das Haarstückchen herum ein weißer stecknadelkopfgroßer Flaum auf, wie er als erstes Wachstumzeichen auf dem M. d'épreuve beschrieben ist. Die Kultur ist sonst spiegelnd, das Wachstum in den Nährboden hinein hat aufgehört. Die Gelatine ist nicht verflüssigt. Gegen Ende dieser Woche hat sich der weiße, auch hier wieder sehr dichte Flaum weiter ausgedehnt; um ihn herum ist die Oberfläche stumpf, die ziemlich breite Randpartie ist weiter spiegelnd. Mit dem Weiterwachsen der Kultur nimmt die durch sie bewirkte Eindellung an Umfang zu, aber immer bleibt sie verhältnismäßig flach; dort, wo der Flaum beginnt, hebt sie sich wieder, einen runden Buckel bildend. Hier tritt jetzt wieder der gelbe Farbton auf, nur etwas heller als bei den zuerst beschriebenen Nährböden. Zu dieser Zeit (4. bis

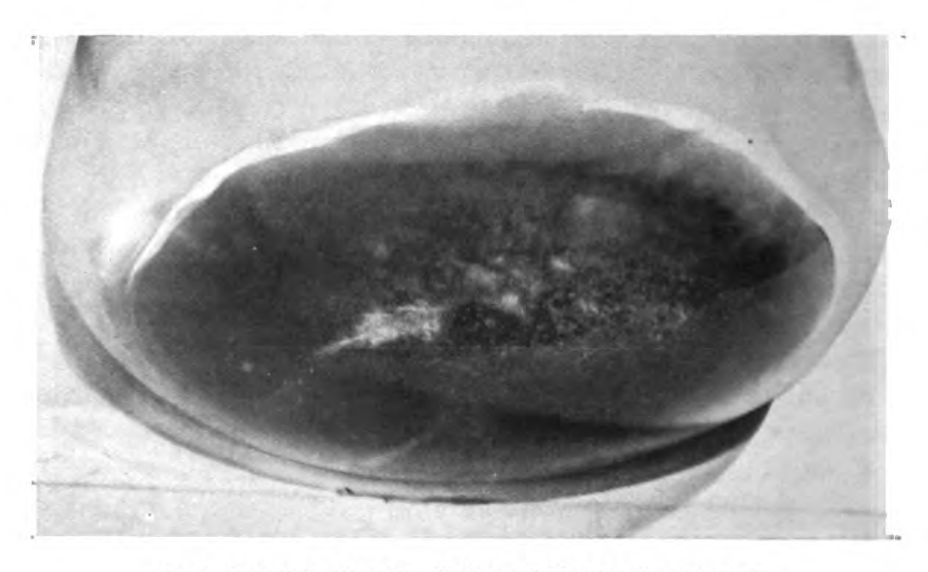


Abb. 1. 8 Wochen alte prim. Kultur auf M. d'épr. 1/1 nat. Größe.

5. Woche) beginnt die Gelatine sich zu verflüssigen. In Röhrchenkulturen wächst der Pilz am Glas entlang bis auf den Grund; aber nie sah ich das ganze Röhrchen von einer Kultur angefüllt, stets bleiben Strecken vom Pilz nicht durchwachsener Gelatine übrig. Mit dem Weiterwachsen dehnt sich der Flaum über die ganze Oberfläche der Kultur aus. Das Gelatineröhrchen ist dann von einem gleichmäßigen weißen Mycelrasen bedeckt. Der Farbton unter der Kultur wird immer brauner. Nach 6 Wochen ist die Gelatine gewöhnlich vollkommen flüssig. Sie ist jetzt aber nicht wie im Beginn hellgoldgelb, sondern



Abb. 2. Dieselbe Kultur 4 Mon. alt, 1/1 nat. Größe.

gleichmäßig dunkelbernsteingelb. Der vom Pilz ausgeschiedene Farbstoff ist also in die Gelatine übergegangen.

Bei einer Serie war infolge eines Versehens die Temperatur eine zu hohe geworden. Durch die daher flüssig gewordene Gelatine waren die ausgelegten Haarstückchen bis auf den Boden gesunken. Zur gewohnten Zeit entwickelte sich vom Boden aus die Kultur, zuächst eine feinverästelte kugelige Flocke bildend. Nach 5 Wochen hatten die Mycelien die Oberfläche erreicht, und in den nächsten Tagen bildete sich hier derselbe gleichmäßige kurze, reinweiße Rasen.

Im Verhalten der von den primären Kulturen übergeimpften ist kein wesentlicher Unterschied zu konstatieren.

Das verhältnismäßig üppige Wachstum auf dem nur peptonhaltigen M. de conservation im Gegensatz zu dem kohlehydratreichen M. d'épreuve veranlaßte mich, das Wachstum auf einem noch stärker peptonisierten Nährboden zu untersuchen, einem ähnlichen, wie ihn Plaut[1]) für Favuskulturen empfiehlt. (Pepton 3, Maltose 2, Agar 3 auf 100 Aqua dest.) Am 3. Tag wächst um das Haarstück ein kurzes grauweißes Luftmycel. So bleibt die Kultur bis zum 6. oder 7. Tag. Dann erscheint um das stecknadelkopfgroße grauweiße Knöpfchen auf der Oberfläche ein feiner Strahlenkranz. Die Kultur wächst jetzt rasch. Am 8. Tage ist sie gewöhnlich schon 6, am Ende der 2. Woche meist 20 mm im Durchmesser. Die glänzende Oberfläche ähnelt der auf dem M. d'épreuve, nur ist die Anordnung der einzelnen Mycelien eine dichtere. Mit Beginn der 3. Woche (vom 15.—17. Tage) verlieren die Mycelfäden bis auf die der Randzone ihren Glanz; in den nächsten Tagen erscheint die Oberfläche angehaucht. Am Ende der 3. Woche ist die Kultur 32—34 mm breit, an der Unterseite färbt sie sich goldgelb. Am Schluß der 4. Woche ist die Kultur 40—45 mm im Durchmesser. In der Mitte, aber auch hier und da in den Randpartien wird der hauchartige Flaum an linsen- bis pfennigstückgroßen Stellen jetzt immer dichter und damit weißer. Diese weißen Tupfen heben sich allmählich über das Niveau. Am Ende der 6. Woche ist die ganze Kultur, die jetzt einen Durchmesser von über 50 mm hat, ein wenig über das Niveau des Nährbodens erhaben, wird aber noch von den weißen flaumigen Stellen überragt (Abb. 3 u. 4). Diese vermehren sich noch im Lauf der nächsten Tage. In der 8. Woche, der Durchmesser erreicht jetzt fast 70 mm, breitet sich ein dichter kurzer Flaum meist — nicht in allen Kulturen — fast über die ganze Oberfläche aus, wobei aber noch immer einzelne Buckel mit besonders dichtem Flaum bestehen bleiben. Diese Buckel stoßen zwar zuweilen aneinander, aber sie konfluieren nie. Dagegen erscheint in einzelnen Fällen durch diese Erhebungen eine gewisse radiäre Streifung angedeutet. Ein Durchmesser von 7 cm ist die größte Breite, die eine Kultur bei mir auf diesem Nährboden erreicht hat. In ihn hinein wächst die Kultur nur höchstens 2—3 mm.

Auch auf diesem Nährboden wurden sekundäre Kulturen angelegt. Bei ihnen war das Wachstum erheblich schneller. Am 4. Tag sind makroskopisch Mycelien erkennbar. Am 9. wird die bis dahin spiegelnd glänzende Oberfläche stumpf. Das Mycel ist schon reichlich 2 mm tief in den Nährboden hineingewachsen. Vom 14. Tag an geht vom Impfbröckel aus ein weißer kurzer sehr dichter Flaum unregelmäßig auf die Kultur über, wobei sie sich an den flaumbedeckten Stellen hebt. In Röhrchenkulturen hat er 3 Tage später schon fast die ganze Ober-

[1]) Dermatologische Studien. Teil II. (Festschrift für Unna) 1910.



fläche überzogen. Bis auf eine $^1/_2$ mm schmale strahlige Randzone bildet die Kultur von diesem Tage an eine gleichmäßige rein weiße Scheibe. Eine Fältelung tritt nicht auf.



Abb. 3. Prim. Flaum auf dem stark peptonisierten Nährboden. 7 Wochen alt. $^1/_1$ natürliche Größe.

Impfte ich aber nicht vom Rande über, sondern entnahm das Material aus der Mitte der Kultur einem der beschriebenen Buckel oder aber von den sekundären Kulturen, so war das Wachstum zunächst wie bei den sekundären, nur lagen die einzelnen Mycelfäden noch enger zusammen. Ungefähr zur gleichen Zeit trat ein Flaum auf, zunächst auch fein, hauchartig, aber sehr schnell dichter und weißer werdend. Am 2. oder 3. Tag nach seinem Erscheinen innerhalb weniger Stunden bildeten sich mit absoluter Regelmäßigkeit Radiärfalten, die vom Rande bis zum Impfbröckel durchgingen. Meist waren es 5 solcher Hauptfalten. Die einzelnen Sektoren zeigten dann noch 2—3 kürzere, die ebenfalls vom Rande ausgingen, aber nie bis zur Mitte reichten.

Auf Anraten Herrn Professor Plauts hatte ich zur Züchtung des Pilzes aus infizierten Meerschweinchenhaaren einen Glycerin-Agar-Nährboden herstellen lassen. (Agar 2, Glycerin 2 auf 100 Aq. dest.) Ich züchtete auf ihm auch den Pilz aus den Kinderhaaren. Im wesentlichen zeigen hier die Kulturen dasselbe Wachstum wie auf dem M. d'épreuve. Nur werden sie etwas größer. Der zur selben Zeit auftretende hauchartige Flaum ist etwas intensiver. Da das Wachstum im ganzen ein dichtes ist, so erscheinen die Kulturen bei Durchsicht noch wolliger. In Röhrchenkulturen ist dies besonders ausgeprägt.



Abb. 4. Von diesem Flaum auf demselben Nährboden (stark peptonhalt.) übergeimpfte Kultur nach 5 Wochen (Endstadium). $^1/_1$ natürliche Größe.

Ein wesentlicher Unterschied besteht aber bei den sekundären Kulturen. Im Gegensatz zu denen auf M. d'épreuve tritt hier ein ausgesprochen weißer Flaum auf, der im Zentrum der Oberfläche etwas aufsitzt. Die Zusammensetzung des primären Nährbodens ist dabei gleichgültig; denn auch z. B. vom M. d'épreuve übergeimpfte Kulturen zeigen hier den gleichen eben beschriebenen Flaum.

Bei der Plautschen Methode der „in situ"-Züchtung[1]) des Pilzes aus Epidermisschüppchen oder Haarstümpfen hatte ich im Anfang

[1]) Züchtung der Trichophytiepilze in situ. Zentralbl. f. Bakt. u. Par. 1902.

Mißerfolge, die ich auf die damals nicht regulierbare Temperatur zurückführe. Späterhin erhielt ich stets gleichbleibende Resultate: Am 3. oder 4. Tag beginnt das Mycelwachstum aus der Sporenscheide heraus. Zu Anfang der 2. Woche treten spärliche Ramifikationen auf. Einzelne von den Mycelien wachsen in die Länge und können den Rand des Deckgläschens erreichen, die meisten bleiben erheblich kürzer. Besonders um die Sporenscheide bilden diese kurzen Hyphen ein dichtes unentwirrbares Geflecht. Bei einigen 30 solcher „in situ"-Kulturen, mit meist mehreren Haarstückchen oder Epidermisschüppchen unter dem Deckglas, sah ich einmal einen Faden in Mycelsporen zerfallen (in einer 3 Wochen alten Kultur Abb. 5). Zweimal sah ich in über 4 Wochen alten circumscripte Auftreibungen an einigen Stellen des Mycels, die sich als beginnende Chlamydosporenbildung deuten lassen. Den Mycelien sitzen hier und da, und zwar dann meist an gebogen verlaufenden — Plaut[1]) beschreibt sie als einer schwippenden Peitschenschnur ähnlich — kurze Seitenfortsätze, manchmal auch nur knospenähnliche Gebilde an, die wohl als Ektosporenbildung aufzufassen sind. Spontan von den Hyphen abgefallene, wie es sonst oft, z. B. bei den „Thyrsosstäben" der Fall ist, habe ich nie beobachtet; auch kein Auskeimen ihrerseits. Im wesentlichen stimmt also das Bild mit dem überein, das Plaut als typisch für das Mikrosporon gibt. Davon abweichend und daher charakteristisch für unseren Pilz ist die außerordentliche Spärlichkeit der Fruktifikationsorgane.

Die zylindrischen Mycelfäden sind 2—3,5 μ im Durchmesser. Die deutlich doppelt konturierte Hülle tritt in sehr verschiedenen Abständen zu Zwischenwänden zusammen. Die längste unseptierte Strecke ist am Ende der Hyphen. In den Mycelabschnitten fallen sehr bald stärker lichtbrechende Pünktchen auf; bis zu 3 habe ich in einem beobachtet. Regelmäßig findet sich solch Pünktchen am Ende des Mycelfadens. Zuweilen sieht man hier 2 dicht nebeneinander, wo wenige Stunden vorher nur ein einzelnes beobachtet wurde. Das zweite scheint durch Teilung zu entstehen. Den Teilungsvorgang selbst durch Fixierung und Färbung festzuhalten, ist mir nicht gelungen. Zuweilen scheint es, als stünde dieses Pünktchen mit dem Wachstum der Seitenzweige oder der Ektosporenbildung in Zusammenhang. Die Seitenzweige gehen fast ausnahmslos senkrecht zum Stamm ab, meist dicht unterhalb eines Septums. Sie sind nicht so breit wie der Hauptstamm, gleichen ihm aber sonst in allem. In allen „in situ"-Kulturen treten mit der Zeit unregelmäßig gestaltete Wandverdickungen auf, zuweilen so beträchtlich, daß sie nur ein schmales gewundenes Lumen übrig lassen. Auch das Protoplasma hierin verändert sich insofern, als an einzelnen Stellen

[1]) Die Hyphenpilze oder Eumyceten. Handb. d. pathogenen Mikroorganismen von Kolle u. Wassermann **1**. 1903. Derselbe **5**. 1913.



Zusammenziehungen erfolgen, während an andern Strecken der Mycelfaden fast frei davon zu sein scheint. Eine weitergehende Umbildung dieser Protoplasmaanhäufungen, etwa zu Chlamydosporen, habe ich nicht beobachtet.

Die Kulturen der verschiedenen festen Nährböden wurden auch mikroskopisch dauernd untersucht. In ihren nicht allzu dichten Teilen ließ sich die tägliche mikroskopische Kontrolle sehr gut durch Glas und Nährboden der Röhrchen hindurch ausführen. Zur Untersuchung der zentralen Partien sowie des Flaumes in älteren Kulturen mußten naturgemäß Partikelchen daraus entnommen werden. Das Resultat ergab, daß sich wohl Differenzen bezüglich der Zeit, in der die einzelnen Organe erschienen, und bezüglich der Dichte in der Anordnung finden, daß aber sonst die verschiedenen festen Nährböden mykologisch keine prinzipiellen Unterschiede unseres Mikrosporons bewirken.

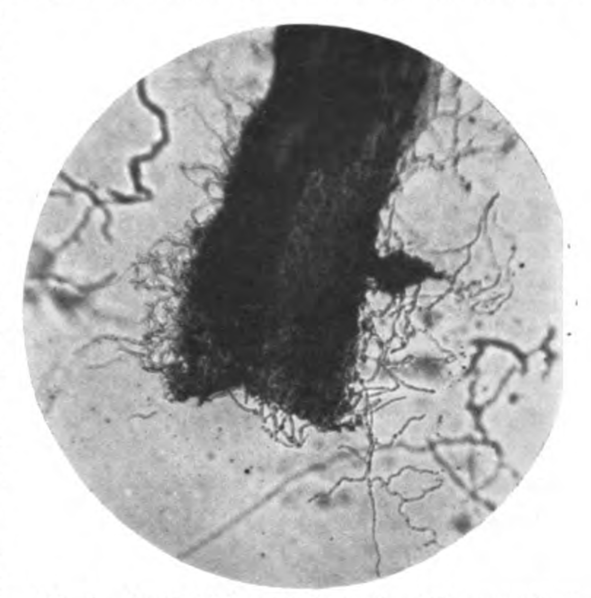


Abb. 5. In situ-Kultur, 16 Tage alt. 100 × vergrößert, ungefärbt.

Spätestens am 4. Tag beginnen Mycelien strahlenförmig vom Haarstück aus zu wachsen. Es erscheinen dann Seitenzweige, die nahezu die Breite der ersten Fäden erreichen. Bald danach können sich die geraden Mycelien verändern; es treten nämlich nach Bildung der ersten Septen perlenketten- und eiförmige Mycelglieder auf, während andere Fäden sich aus mehr racketförmigen Gliedern zusammensetzen. Von ihrem bauchigen, distalen Ende nehmen häufig 2 und mehr Seitenzweige ihren Ursprung. Sie setzen meist die Form des Gliedes fort, aus dem sie hervorgehen. In alten Kulturen (über 2 Monate) finden sich Mycelien von einer Breite bis zu 12 μ. Die stark verdickten und unregelmäßig ins Lumen sich ausstülpenden Wandungen lassen, wie dies schon bei den „in situ"-Kulturen beschrieben ist, streckenweis nur einen feinen Spaltraum für das Protoplasma frei. In den Wandungen selbst treten Vakuolen auf. An anderen Stellen wechseln Auftreibungen des Protoplasmas und der Hülle (bis 40 μ breit) mit Einschnürungen ab. Es sind dies Degenerationsformen, wie sie Abb. 10 zeigt. In diesen alten Kulturen finden sich ferner Fäden, die scheinbar besonders dicht

septiert sind. Protoplasmazusammenziehungen mit protoplasmaarmen Strecken regelmäßig abwechselnd sind die Ursache dieser Erscheinung. Zuweilen kommt es auch zu den abenteuerlichsten Mycelbildungen. Die Septen folgen einander in ganz kurzen Abständen. Am Ende des Fadens entspringen aus einem racketförmigen Glied 5—6 kurze Fortsätze, die ihrerseits wieder die eng septierten unregelmäßig gestalteten Glieder zeigen und oft an ein Hand- oder Fußskelett erinnern. Diese Gebilde fehlen in den Kulturen am Grunde der Röhrchen, sind dagegen regelmäßig in dem der Öffnung zu gelegenen Teil der obersten Kultur zu finden. Durch künstliches Austrocknen des Nährbodens gelang es, sie überall willkürlich zu erzielen. Wassermangel bedingt diese Formen. Sabouraud beschreibt sie bei dem M. villosum als Degenerationsformen und hält auch sie nicht für ein Charakteristikum einer Art, wie überhaupt wohl nur bezüglich der Identifizierung Schlüsse aus den Fruktifikationsorganen gezogen werden dürfen. Durch die Dürftigkeit derselben zeichneten sich die „in situ"-Kulturen aus. Etwas reichlicher sind sie in denen auf festen Nährböden. Ungefähr vom 12. bis 15. Tag ab erscheinen gegen das Ende oder auch schon etwas früher bei einigen Fäden meist vollkommen kugelige Gebilde mit einem mittleren Durchmesser von 7—9 μ. Sie sind zuweilen gegen den Faden durch eine Einschnürung desselben abgesetzt, oft geht er aber zunächst unmittelbar in diese Auftreibung über. Sie unterscheiden sich dann bald durch ihre dunklere Farbe und auftretende Körnelung von dem übrigen Mycel. Nach Verlauf von 1 bis 2 Wochen wird diese Kugel durch Scheidewände vom übrigen Faden abgetrennt. Ihre Wandung hat inzwischen an Dicke zugenommen. Am ärmsten hieran sind die Kulturen auf M. d'épreuve. Der stark peptonisierte Nährboden zeigt sie in großer Fülle, bisweilen mehrere hintereinander an einem Faden. Sie erscheinen schubweis; ihr jeweiliges Auftreten ließ sich durch etwas dunkler gefärbte konzentrische Ringe auch makroskopisch erkennen. Bei älteren Hyphen sieht oft der Faden vor diesen Chlamydosporen „leer" aus. Das ganze Protoplasma scheint für sie aufgebraucht zu sein. Mit ihnen nicht zu verwechseln sind Gebilde um oder seitlich an einem Mycelfaden, auch oft kuglig und ebenfalls etwas dunkler erscheinend. Es sind dies Protoplasmaaustritte, wie ich sie öfters beobachtet habe, und die auch von anderen beschrieben sind. Aus den Zonen gehäufter Chlamydosporen sieht man nach einiger Zeit verstärktes Wachstum seinen Ausgang nehmen. Ungefähr zur Zeit der Chlamydosporenbildung beginnen auch Ektosporen zu wachsen. Sie sind in allen Kulturen zu finden, aber überall nur spärlich. Im Gegensatz zu den anderen Mikrosporons erscheinen sie hier und da an den Fäden, nur selten 2 oder 3 nebeneinandersitzend. Meist sind es kurze knospenähnliche Gebilde; zuweilen sind sie ihrerseits nochmals septiert. Ansätze zu weiteren

näher aneinandersitzenden Ektosporen finden sich namentlich späterhin häufiger. Es sind dies Gebilde, wie sie Sabouraud als „organes pectinés et denticulés" beschreibt. Aber sie blieben stets auf dieser Stufe stehen.

Ein Zerfall in Mycelsporen habe ich auf festen Nährböden nie gesehen. Ebenso fehlten vollständig die Spindelsporen.

In den flaumigen Partien fanden sich genau die gleichen dem Alter der Kultur entsprechenden Organe, wie sie eben beschrieben sind. Nur waren die einzelnen Hyphen zu einem festen Filz verflochten. Bei einigen Kulturen hatte ich den Eindruck, als fänden sich, auch verhältnismäßig, mehr Hyphen mit Ektosporen, und als seien auch die Chlamydosporen hier zahlreicher als an den Stellen lockeren Wachstums. So fanden sich hier auch häufiger Hyphen, die mehrere Chlamydosporen hintereinander trugen.

Versuche, an der Hand gefärbter Schnitte durch die ganze Kultur einen Gesamtüberblick zu geben, führten zu keinem brauchbaren Resultat. Aus diesem Grunde legte ich noch Kulturen in kleinen Glaszellen an, wie sie von Sabouraud angegeben sind. Sie zeigen dieselben Mycelformen und die gleiche Anordnung der Fruktifikationsorgane wie die festen Nährböden. Besser als alle Beschreibungen zeigen die Abb. 6 und 7 [1]) die Einzelheiten.

Ein Punkt ist bei der Beschreibung des kulturellen Verhaltens bisher unberücksichtigt geblieben: der **Pleomorphismus.** Wie wir gesehen haben, tritt zu verschiedenen Zeiten auf den einzelnen Nährböden ein Flaum auf, der auf einigen eine ziemliche Intensität erreichen kann. Dieser Flaum erfüllt aber nicht die Forderungen, die wir stellen, um ihn als pleomorphen ansprechen zu können.

Auf M. d'épreuve, dem Nährboden, der für diese Pilze doch als der Kulturboden *κατ' ἐξοχήν* gelten soll, zeigte sich im 2. Monat hier und da ein kurzes, ziemlich weitstehendes Luftmycel. Auf M. de conservation, auf dem wegen des Fehlens der Maltose der Pilz im Gegensatz zu dem M. d'épreuve stets ein unverändertes Wachstum zeigen soll, wuchs dagegen schon nach der 2. Woche ein ziemlich dichter Flaum. Am kräftigsten entwickelt sehen wir ihn auf dem stark peptonisierten Nährboden, und auch auf der Gelatine war er ziemlich beträchtlich. Das Glycerin-Agar-Gemisch ließ ihn nur sehr dürftig wachsen. Flaumiges Wachstum auf M. de conservation spricht an sich nicht gegen Pleomorphismus, wohl aber, daß der Flaum gerade hier so intensiv auftritt, im Gegensatz zu der sonst durch den Pleomorphismus so

[1]) Die Mikrophotogramme herzustellen, ermöglichte mir das liebenswürdige Entgegenkommen von Herrn Prof. Stroebe, dem Direktor des hiesigen Pathologischen Instituts am Krankenhaus I, dem ich an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank ausspreche; ebenso wie seiner Laboratoriumsassistentin Fräulein Lüttig, die die Mikrophotogramme mit großer Mühe und Sorgfalt angefertigt hat.



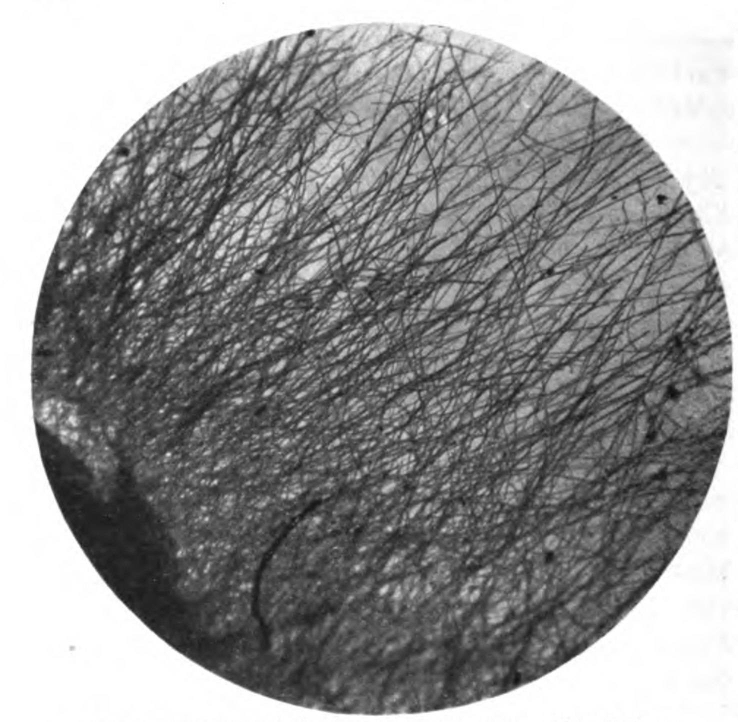


Abb. 6. Zellenkultur 16 Tage alt. 60 × vergr. Eosinfärbung.

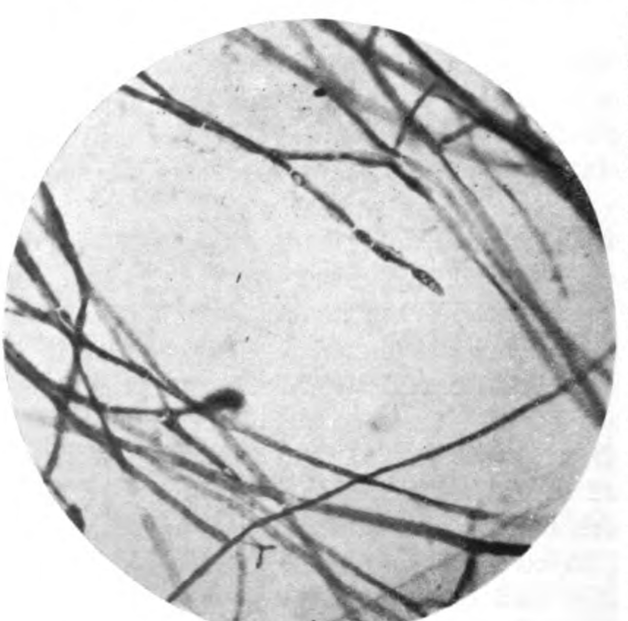


Abb. 7. Chlamydosporenbildung aus dieser Zellenkultur. 360 × vergr. Eosinfärbung.

leicht veränderlichen M. d'épreuve-Kultur, die in unserem Falle keine Veränderung erleidet. Überimpfte ich nun von einem Flaum auf den gleichen Nährboden, so trat zwar im allgemeinen in dieser Kultur dann der Flaum früher und auch stärker auf, aber das Wachstum war doch im Beginn stets das der Ausgangskultur. Impfte ich nun von diesem Flaum auf M. d'épreuve über, so paßte der Pilz sich sofort wieder diesem Nährboden an; derartige Kulturen zeigten ein Wachstum, wie es sekundären dieses Nährbodens regelmäßig zu eigen ist. Keineswegs erfolgte ein früheres oder ausschließliches Flaumwachstum. Handelte es sich aber um Pleomorphismus, so hätten unter allen Umständen sekundäre Kulturen, deren Ausgangsmaterial Partikel von dem Flaum auf M. d'épreuve waren, diesen Flaum über die ganze Oberfläche verbreitet zeigen müssen. In Wirklichkeit waren sie aber

von den primären makroskopisch und mikroskopisch nicht zu unterscheiden. Der Beweis durch Impfung eines Tieres mit Material aus einer flaumigen Stelle und dann Rückübertragung auf den Nährboden war nicht zu erbringen, da die Impfungen mit Kulturmaterial nie angingen. Ein pleomorpher Flaum soll ferner in der Hauptsache, wenn nicht ausschließlich, sterile Hyphen zeigen (Abb. 8 und 9). Wie wir aber gesehen haben, bestanden auf allen Nährböden der Flaum und die übrige Kultur aus den gleichen Pilzelementen, die sich nur durch ihre Anordnung unterschieden. Ja, in einzelnen Kulturen waren die den Flaum bildenden Mycelien sogar reicher an Fruktifikationsorganen.

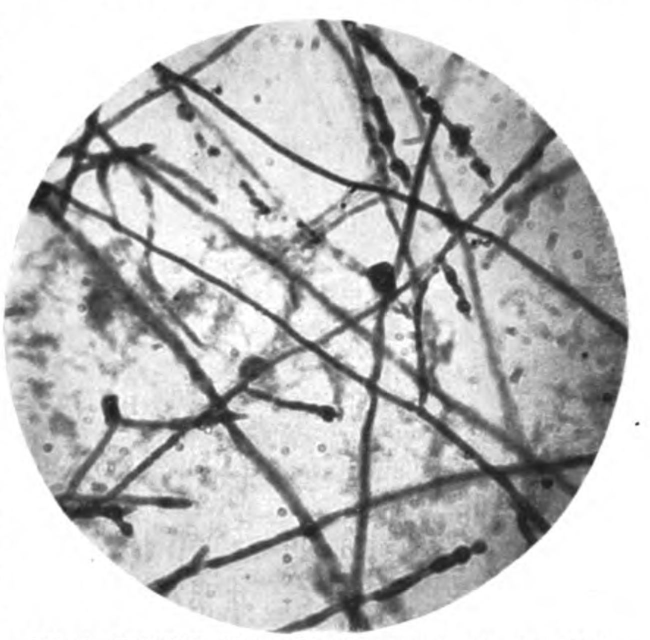


Abb. 8. Reichlich Chlamydosporenbildung aus dem Flaum einer 6-wöchigen Gelatinekultur. 360 × vergr. Eosinfärbung.

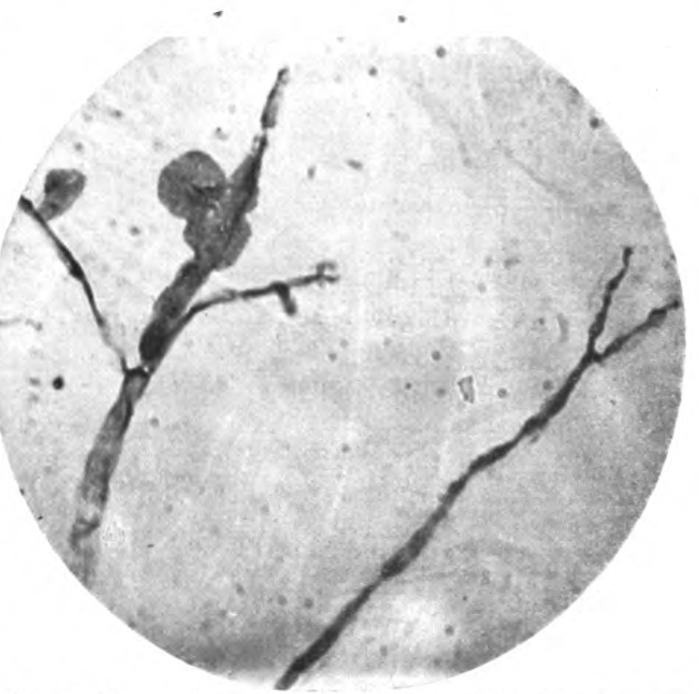


Abb. 9. Degenerationsformen und Protoplasmaaustritte; aus einer 3 Monate alten Gelatinekultur. 360 × vergr. Eosinfärbung.

Unserm Pilz fehlt also der pleomorphe Flaum, der vor den bahnbrechenden Arbeiten Sabourauds zu so vielen Irrtümern Veranlassung gegeben hat. Es besteht somit zu den andern Mikrosporonvarietäten ein

bemerkenswerter Gegensatz. Die Dichte des Flaums und sein Auftreten überhaupt scheinen mir bei unserem Mikrosporon anzuzeigen, ob ihm der betreffende Nährboden zusagt; in dem Sinne, daß es einen um so intensiveren Flaum ausbildet, je geeigneter für es die Zusammensetzung desselben ist. Der stärkere Flaum sekundärer und tertiärer Kulturen kann nur als Zeichen der Anpassung des Pilzes an den betreffenden Nährboden gelten, auf dem er mit jeder Überimpfung mehr seine Eigenart schneller und stärker entwickelt. In dieser Weise ist z. B. sein frühes Auftreten und die Fältelung, wie sie Abb. 4 zeigt, als Hochzüchtung auf einem ihm besonders günstigen Nährboden aufzufassen.

Um Anhaltspunkte für die Pathogenität des Mikrosporons nach verschiedenen Richtungen hin zu gewinnen, stellte ich **Überimpfungsversuche** an. So wurden, um die Infektiosität für den Erwachsenen zu ermitteln, bei verschiedenen Männern der Epidermis oberflächlich Teile des Sporenmantels oder ganze Haarstümpfchen implantiert, ferner Haarstümpfe und drittens Kulturen der Haut des Erwachsenen eingerieben. Die implantierten Haare, während der ersten Tage durch Heftpflaster oder dgl. in der Haut fixiert, riefen nach 3—4 Tagen erbsgroße, ziemlich lebhaft juckende, hochrote Papeln hervor, die nach ungefähr 2 Wochen sich langsam unter geringer Schuppung zurückbildeten. Pilzelemente fanden sich in diesen Schuppen nie, auch Kulturversuche blieben ergebnislos. Während gleichzeitig gesetzte Kontrollverletzungen spätestens nach 10 Tagen verheilt waren, blieben die Impfstellen noch über 6 Wochen durch Rötung und Schwellung erkennbar.

Zwischen Glaspapierstückchen fein vermahlenes infektiöses Haarmaterial wurde 4 mal Männern und 2 mal Frauen in die Haut des Unterarmes innen unterhalb des Ellenbogens bzw. in die Innenseite der Oberschenkel eingerieben. Bei 3 Männern blieb nach Abheilung der oberflächlichen Hautverletzung jede weitere Reaktion aus. Beim 4. bildeten sich am 8. Tage zahlreiche bis linsengroße-, hochrote Papeln, von denen jede einzelne im weiteren Verlauf wie die durch die implantierten Haare hervorgerufenen sich verhielt. Auch hier waren in abgehobenen Schüppchen bei täglicher mikroskopischer Kontrolle weder Mycelien noch Sporen zu finden. In zahlreichen auf verschiedenen Nährböden angelegten Kulturen blieben die Schuppen steril oder es erfolgte nur Spaltpilzwachstum.

Die im klinischen Teil erwähnten 3 Fälle spontaner Infektion von Frauen ließen mich bei meinen Inokulationsversuchen hier auf Erfolg hoffen. Wie bei den Männern heilte die durch den mechanischen Insult gesetzte oberflächliche Hautverletzung bald ab. Am 9. Tag trat auf der wieder vollkommen normalen Haut eine linsengroße Schwel-



lung und Rötung auf. Am 11. Tag waren es 10 solche umschriebenen Stellen. Angeblich verursachten sie lebhaften Juckreiz. In den nächsten Tagen breiteten sie sich weiter aus, wobei einzelne konfluierten. Am 12. Tag begann auf der zuerst entstandenen Papel die oberste Epidermisschicht sich in dünnsten Schüppchen abzulösen, wobei gleichzeitig die hochrote entzündliche Farbe in eine mehr bräunliche überging und der Juckreiz nachließ. Die einzelnen Efflorescenzen glichen täuschend einem psoriasiformen Syphilid. In diesen zarten Epidermisschüppchen war der Pilz in Reinkultur nachzuweisen. Nie habe ich in Präparaten, die spontan entstandenen Hautherden entstammten, ein so dichtes Pilzgeflecht gefunden. Sonst aber bestand mit diesen vollständige Übereinstimmung. Allmählich wurde die Schuppung stärker. Mit Beginn der 4. Woche ließ sich nur noch von den Papeln die deckende Schuppe im ganzen abheben. Der Pilz war dann aus der Epidermis nicht mehr nachweisbar. Trotzdem ging die Heilung sehr langsam vonstatten. Indifferente Salben kürzten den Prozeß aber ab. Die zweite Impfung bei einer Frau ergab dasselbe Resultat.

Impfversuche mit feinverriebenem Kulturmaterial wurden bei einem 12jährigen Mädchen, 2 Männern und 1 Frau vorgenommen. Im letzten Fall schien die Impfung positiv auszufallen. Es kam zu Rötung und geringer Schwellung. Die Erscheinungen gingen jedoch wieder spontan zurück, ohne daß Schuppenbildung oder sonst ein Anhaltspunkt für das Weiterwachsen des Pilzes sich gezeigt hätte.

Für Tierversuche standen mir Meerschweinchen zur Verfügung. Wie beim Menschen versuchte ich zunächst die Übertragung durch infektiöse Haarstümpfe. Sie wurden möglichst oberflächlichen, mit einem Stichel gebohrten Kanälchen der Epidermis implantiert, zweimal der Schnauze und einmal der Rückenhaut. Alle 3 Tiere waren 8 Wochen alte Weibchen. Bei einem auf der Schnauze geimpften trat nach 7 Tagen eine linsengroße, zunächst etwas nässende Stelle auf, die sich bald mit einer dicken Borke bedeckte. Die gleiche Erscheinung zeigte 2 Tage später das 3. Tier auf dem Rücken. Beide Male ließen sich weder in den Borken noch in den Haaren der nächsten Umgebung mikroskopisch Pilzelemente nachweisen.

Im Verlauf von 4 Monaten wurden ferner 5 Meerschweinchen mit Pilzmaterial von Haarstümpfchen eingerieben. Diese Übertragungen gelangen in allen Fällen und verliefen folgendermaßen: Nachdem auf einer talergroßen Stelle des Rückens die Haare geschoren waren, wurde genau wie beim Menschen das mit Glaspapier fein verriebene Material mit demselben Papier hier eingerieben. Als Material benutzte ich bei den ersten beiden Tieren die ganzen Haarstümpfe, bei den 3 anderen nur die von den Stümpfen abgeschabten Sporenscheiden. Die zuweilen hierbei gesetzten oberflächlichen Hautschrunden waren spätestens nach



5 Tagen verheilt. Am 9. bis 11. Tag zeigte dann die Haut, auf der die Haare schon wieder einige Millimeter gewachsen waren, hier und da eine unbedeutende Rötung; dann trat an umschriebenen Stellen eine feine Schuppung auf. Im Lauf der nächsten Tage nahm die Rötung noch etwas, die Schuppung erheblich an Stärke zu, während der Herd sich vergrößerte. Es konfluierten dabei häufig benachbarte Herde. Wurden die Schuppen mechanisch entfernt, so war die gerötete Haut nie nässend. Während die Rötung ungefähr mit dem 15. Tag zurückging, wurde die Schuppung dauernd stärker. Nach ca. 3 Wochen waren die Stellen mit dicken Borken bedeckt. Im Verlauf der nächsten Wochen fielen dann diese ab; nach ungefähr 5—6 zeigte die Haut wieder ihr normales Aussehen. Die Mehrzahl der Haare auf den erkrankten Stellen fiel spontan aus. In 2 Fällen habe ich beobachten können, daß sie 3—4 Tage nach Auftreten der ersten Rötung ihren Turgor eingebüßt hatten. Wieder 3 Tage später waren sie ausgefallen. Ehe der Heilungsprozeß abgelaufen war, zeigte die Stelle schon wieder ziemlich lange Haare, nur standen sie nicht voll so dicht wie auf der übrigen Haut.

Mikroskopisch fand ich am 3. Tag nach Auftreten der Schuppen regelmäßig in ihnen ein Mycel, das vollkommen dem glich, das bei den Hautherden beschrieben ist (Abb. 10). In den Haaren fand ich bei den ersten 3 Tieren einmal Mycel, das sicher aber kein Mikrosporonmycel war. Bei den 2 letztbehandelten Tieren sah ich, 2 Tage nachdem der Pilz in der Epidermis nachgewiesen war, unter vielen epilierten Haaren im ersten Falle 1, im anderen 2, an deren in der Haut steckenden Teil noch etwas vom Follikelepithel haftete. In diesem Epithel fand ich neben Leukocyten ziemlich reichlich Mycel und Konidien. Bei beiden Tieren konnte ich 2 Tage darauf auch Haare mit intrapilärem Mycel epilieren. Mit Fortschreiten der Erscheinungen bekam ich dann kein infiziertes Haar mehr zu sehen. Daß ich bei den ersten 3 Tieren diese erkrankten Haare nicht gefunden habe, führe ich darauf zurück, daß jedesmal überhaupt nur wenige Haare infiziert wurden, und daß gerade diese besonders schnell ausfielen. Abgebrochene Stümpfe, wie auf den Kopfherden der Kinder, habe ich bei den Meerschweinchen nie beobachtet. Hier fiel, bzw. zog ich, jedesmal das Haar in toto heraus.

Bei 3 Tieren wurde außerdem noch der gleiche Versuch an der Innenseite der Ohrmuschel angestellt. Einmal kam es hier zu einer Eiterung, Pilzelemente ließen sich nicht nachweisen; bei den beiden anderen blieb jede Reaktion aus.

Kulturversuche sollten den positiven Ausfall der Impfungen erhärten. Das Resultat war auf verschiedenen festen Nährböden stets ein negatives. Auf M. d'épreuve sowie auf dem stark peptonisierten und auch auf dem glycerinierten Agar-Nährboden wuchsen regelmäßig schon vom 2. Tage ab so reichlich Spalt- und Schimmelpilze, daß diese

das langsam wachsende Mikrosporon nicht aufkommen ließen. Besseres leistete die „in situ"-Methode. Durch sie konnte ich sowohl aus Schuppen wie aus Haarstückchen dicht oberhalb des Bulbus ein Mycel züchten, dessen Wachstum zeitlich und hinsichtlich des Baus und der Größe, sowie der Fruktifikationsanlagen völlig mit unserm Mikrosporon übereinstimmte.

In 4 Fällen versuchte Rückimpfungen auf den Menschen mißlangen. Nur bei einem (nicht mikrosporiekranken) Kinde kam es wieder zu Erscheinungen, wie sie die der Haut implantierten Haare verursacht hatten. Positiv wurde die Überimpfung auf die Haut eines anderen Meerschweinchens. Der Beginn der Erscheinungen verzögerte sich hier etwas, der Verlauf aber war wesentlich kürzer. Am 17. Tag nach der Verreibung gelang der Pilznachweis in den Epidermisschüppchen; am 31. ist vermerkt: Stelle haarlos, keinerlei Schuppung mehr. Haut normal.

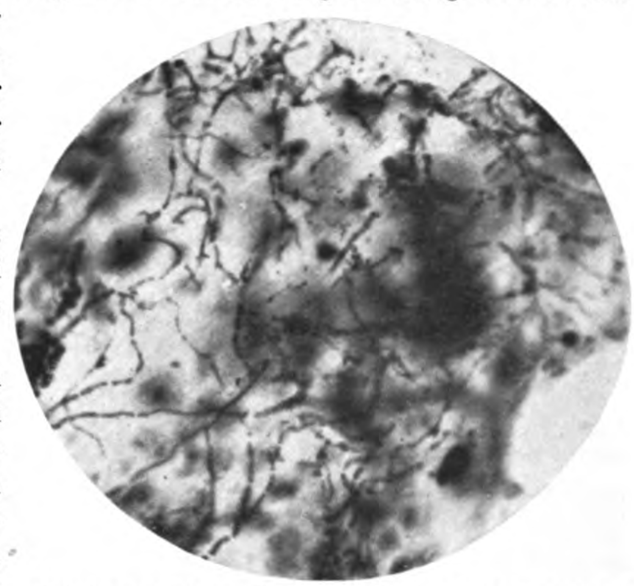


Abb. 10. Mycel in der Epidermis vor 13 Tagen infiziert. Meerschw. (dasselbe Bild wie in der menschl. Epidermis). 360 × vergr. Borax-Methylenblau.

Hier möchte ich noch erwähnen, daß im selben Stall mit den behandelten und erkrankten Tieren stets mehrere gesunde zusammenlebten. Eine Spontaninfektion ist in keinem Fall erfolgt.

Zwei mit Kulturmaterial — es wurden stets junge primäre Kulturen dazu benutzt — behandelte Tiere blieben von jeder Erscheinung frei.

Das Allgemeinbefinden aller geimpften Tiere zeigte keinen Unterschied gegenüber dem der unbehandelten.

In der ersten kurzen Mitteilung äußerte ich, der Erreger müsse einer bisher nicht beschriebenen Spezies des Mikrosporons angehören.

Daß er zu den humanen Typen zu rechnen ist, geht schon aus dem klinischen Bild hervor. Der Krankheitsverlauf bei den infizierten Meerschweinchen sowie ihre schnelle Spontanheilung sprechen ebenfalls dafür. Auch nach dem kulturellen Verhalten ist er dem humanen Typ zuzuzählen. In erster Linie denke ich hierbei an den bei den animalen stets besonders ausgesprochenen Pleomorphismus. Es fehlen ferner in sämtlichen benutzten Nährmedien die Spindelsporen, die besonders

den animalen Zellenkulturen das charakteristische Aussehen geben. Es weichen aber die 4 Sabouraudschen humanen Arten in ihrem kulturellen Verhalten so von unserem Mikrosporon ab, daß von ihnen keine differentialdiagnostisch in Frage kommt.

Nun hat im Oktober vorigen Jahres Fischer - Berlin eine Mitteilung[1]) von einer Mikrosporieepidemie gebracht. Ihr Erreger soll einer in Deutschland bisher nicht bekannten und beschriebenen Spezies angehören. Es soll sich dabei wahrscheinlich um dieselbe Art handeln, die von dem Franzosen Guéguen im Jahre 1911 beschrieben ist[2]). Nach den Angaben Fischers können nun sehr wohl der Erreger der Berliner und der unserer hiesigen Epidemie identisch sein. Die sehr genaue Beschreibung Guéguens ermöglicht eine Differentialdiagnose, trotzdem im Gegensatz zum Text die Abbildung der Kultur so schlecht wiedergegeben ist, daß sie keinerlei Schlüsse erlaubt. Leider ist bei ihm nicht die Erkrankung auf dem behaarten Kopf beschrieben, denn es handelt sich in dem Guéguenschen Fall um einen Hautherd an der Innenseite des Oberschenkels bei einem jungen Küchenmädchen (17 Jahre). Der Anblick bot äußerlich für uns nichts Bemerkenswertes; anamnestisch aber ist von Interesse der angegebene sehr intensive Juckreiz. Bei unsern vielen Kindern mit Hautherden und von den 3 Fällen von Spontaninfektion Erwachsener ist auch nicht einmal über das geringste Jucken geklagt. Die Beschreibung des Pilzes in der Epidermis weicht von dem Bild, wie ich es in allen meinen Präparaten gesehen habe, ab, wenn Guéguen schreibt, das Mycel richte sich in seinem Wachstum nach den Epidermiszellen, indem es diese mit absoluter Regelmäßigkeit umsäume. In den Kulturen lassen sich einige Übereinstimmungen finden[3]).

Auf M. d'épreuve gleichen sie einander auffallend, nur zeigte der bei Guéguen ungefähr zur gleichen Zeit auftretende Flaum große Regelmäßigkeit in der Anordnung. Auf M. de conservation weicht das Bild schon mehr ab. Bei Guéguen erscheinen auf der Oberfläche am 6. Tag im Zentrum, am 12. Tag auch sonst in den zentralen Partien flaumige Scheiben, die völlig dem Flaum auf M. d'épreuve gleichen. Während doch bei unserm Mikrosporon auf diesen beiden Nährböden

[1]) Berl. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 42.

[2]) Microsporon depauperatum. Nouveau parasite cutané. Considérations sur la systématique des Champignons des Teignes. Arch. de Parasitologie. Paris 1911.

[3]) Aus der Arbeit Guégens geht übrigens hervor, daß seine Beschreibungen sich nicht auf die aus den Epidermisschuppen primär gezüchteten Kulturen beziehen. Spaltpilzkolonien verunreinigten ihm diese so, daß er, gewöhnlich nach 10 Tagen, vom Rande Material entnahm und damit neue Kulturen anlegte. Seine Beschreibungen gelten solchen 2 oder 3 mal übergeimpften. Aus dem Grund besonders habe ich diese Kulturen ebenfalls, soweit sie von den primären abweichen, oben beschrieben.



die primären Kulturen gerade in diesem Punkt sich ganz unähnlich sind. Und noch vielmehr trifft dies für die sekundären und tertiären zu.

Auch auf Gelatine ist das Wachstum bei Guéguen ein anderes. Denn nach seinen Beschreibungen fehlt vollständig der bei uns sich verhältnismäßig früh bildende ziemlich dichte Flaum. Nur bei Durchsicht, sagt Guéguen, lassen sich 2 Zonen erkennen; ein wolliges Zentrum und von da dem Rand zu wachsende Strahlen. Ferner verflüssigen bei ihm nur adaptierte Kulturen, während unter primären die Gelatine fest bleibt.

Wenn also auch kulturelle Übereinstimmungen vorhanden sind, so sind die Unterschiede doch wesentlicher.

Mykologisch sind diese Abweichungen noch beträchtlicher. Von dem Hauptmerkmal unseres Mikrosporons, seiner so spärlichen Fruktifikation sagt Guéguen nichts. Im Gegenteil erwähnt er als sehr häufig die Ektosporenbildung an Thyrsosstäben, die er übrigens mit Matruchot als Luftchlamydosporen aufgefaßt haben will. Dann finden sich bei seinem M. depauperatum auch „tiges fusilées", die Spindelsporen, die bei unserem M. gänzlich fehlen. Auch beginnende „conceptacles"-Bildungen, die er häufig gesehen hat, konnte ich nicht beobachten. Trotz einiger gemeinsamer Merkmale kann es sich demnach bei dem Erreger der hiesigen Epidemie nicht um das M. depauperatum handeln. Vielmehr haben wir es hier mit einer neuen früher in Deutschland oder anderwärts nicht näher beschriebenen Spezies zu tun.

Zusammenfassung.

Es handelt sich also um eine Mikrosporieepidemie bei Kindern vornehmlich zwischen dem 4. und 7. Jahre. Auffallend ist bei ihr in klinischer Beziehung die häufige Beteiligung der unbehaarten Haut, in therapeutischer ihr oft refraktäres Verhalten gegen Röntgenstrahlen. Kerion-Celsi-Bildung ist nicht beobachtet. Heilung tritt ein, wenn das befallene Haar sich mit seinem Bulbus epilieren läßt. Die Heilungsvorgänge sind verschieden. Je schneller die Reaktion auf Röntgenstrahlen eintritt, um so mehr bleibt der Herd durch feinste narbenähnliche Grübchen erkennbar.

Die befallenen Haare zeigen das typische Bild des Mikrosporiehaares. In der Epidermis verlaufen die Mycelien in vielfachen Windungen; ohne beobachtete Ektosporenbildung, nicht selten in Mycelsporenzerfall begriffen.

Die Kulturen auf M. d'épreuve sind äußerst dürftig, ohne nennenswerten Flaum.

Auf M. de conservation zeigen sie ein sehr viel üppigeres Wachstum und bald Flaumbildung.

Auf Gelatine gleichen sie zunächst denen auf M. d'épreuve, überziehen sich aber später mit einem ziemlich dichten Flaum. In allen





Fällen wird die bis zuletzt klarbleibende Gelatine verflüssigt und durch den vom Pilz ausgeschiedenen Farbstoff dunkel gefärbt.

Auf einem stark peptonisierten Nährboden wachsen sie besonders üppig; sekundäre und tertiäre geben ein stets gleichbleibendes Bild.

Auf einem glycerinierten Agar-Nährboden sind sie von denen auf M. d'épreuve kaum zu unterscheiden. Erst die sekundären und in verstärktem Maß die tertiären bilden einen Flaum, der dem auf M. de conservation ähnlich ist.

Die „in situ"-Kulturen zeichnen sich durch äußerst spärliche Fruktifikation aus.

In den Zellkulturen finden sich im wesentlichen dieselben Mycel- und Fruktifikationsformen wie auf den festen Nährböden.

Die verschiedensten Zusammensetzungen der festen Nährböden ergeben mykologisch dieselben Resultate. Abweichend sind sie nur bezüglich der Dichte des Mycelgeflechts.

Der Flaum ist kein pleomorpher; Pleomorphismus ist nicht beobachtet worden.

Bei Männern sind Impfversuche mit Haar-, wie mit Kulturmaterial stets negativ ausgefallen. Übertragungsversuche auf Frauen glückten. Durch Material aus Kulturen ist es nicht gelungen, die Krankheit auf Kinder, Erwachsene oder Meerschweinchen zu übertragen. Dagegen gingen die Impfungen durch Einreiben sporenhaltigen Materials in die Haut bei letzteren an. Die Erkrankung verlief hier abortiv und kam bald zur Spontanheilung. Eine Rückimpfung von dem Meerschweinchen auf den Menschen ist nicht gelungen.

Das Mikrosporon gehört zu den humanen Typen. Es ist keins der von Sabouraud beschriebenen, es steht dem Mikrosporon depauperatum Guéguen nahe, ist aber nicht mit ihm identisch. Wahrscheinlich ist es dasselbe, das die Berliner Epidemie verursacht.

Nach dem Vorschlag Plauts möchte ich es gemäß seinem Hauptmerkmal auf M. d'épreuve Microsporon pertenue nennen.

Nachtrag. Während der Drucklegung sind in 2 weiteren hiesigen Anstalten neue Epidemien entstanden. Ohne unser Wissen dorthin verlegte Waisenhauskinder waren die Ursache. Aber auch hier scheinen die Fälle jetzt restlos erfaßt zu sein. Bei allen diesen Kindern sind wir nach entsprechender Vorbehandlung mit einmaliger Röntgenbestrahlung zum Ziele gekommen.

Insgesamt sind jetzt von uns 74 Fälle behandelt, von denen die letzten 12 demnächst entlassen werden sollen.

(Aus der Städtischen Hautklinik in Essen [Chefarzt Prof. Dr. Fr. Bering].)

Beitrag zur primären Diphtherie der Vulva.

Von

Dr. **Kleinschmidt,**

Oberarzt der Klinik.

Angeregt durch die Veröffentlichungen von Anschütz, Kisskalt und Weinert sind in den letzten beiden Jahren zahlreiche Arbeiten erschienen, die sich mit der Frage der Wund- und Hautdiphtherie beschäftigen. Es ergibt sich die überraschende Tatsache, daß mancherlei Wunden mit Diphtheriebacillen infiziert sind, ohne daß die Patienten an Nasen- oder Rachendiphtherie leiden. Diese Wunden unterscheiden sich nicht wesentlich von schlecht heilenden, mit Pseudomembranbildung einhergehenden Wunden, da ja Größe, Begrenzung und Tiefe der ulcerösen Prozesse in erster Linie bedingt werden durch den ursprünglichen Hautdefekt.

Bei der primären Haut- oder Inokulationsdiphtherie ist das Aussehen der Wunden meist gleichartig, weil hier nach Kyrle die „Form und das Aussehen des Ulcus von der spezifischen Gewebsreaktion auf das Eindringen des Virus in die Haut bedingt werden“. Hin und wieder findet sich diese Form der Hautdiphtherie bei diphtheriekranken Mädchen, Frauen und Wöchnerinnen in der Genitalgegend, wohin durch Scheuern und Kratzen das Virus aus dem Rachen in kleinste Schrunden und Epithelabschürfungen übertragen wird. Es bilden sich dann meist an den großen und kleinen Labien oder in der Umgebung des Genitale oberflächliche Geschwüre mit fibrinös-eitrigen Belägen.

Recht selten sind Fälle, in denen ohne nachweisbare Erkrankung des Rachens oder der Nase Diphtheriebacillen primär am Genitale der Frauen Ulcerationen erzeugen. In der Literatur ist über derartige Erkrankungen berichtet von Leick, Toch und Leendertz.

Im letzten Jahre hatten wir Gelegenheit, fast gleichzeitig 3 Fälle dieser seltenen primären Diphtherie der Vulva zu beobachten:

1. M. S. 25 jähriges Dienstmädchen. Aufgenommen 13. III. 1919. Seit 6. III. täglich zunehmende Schwellung am Genitale. 3 Tage später Harndrang und Urinieren unter mäßigen Schmerzen. Am 10. III. spontaner Urinabgang unter brennenden Schmerzen. Pat. suchte am 12. III. den Arzt auf, der sie wegen „Ulcus molle“ dem Krankenhaus überweist.



Patientin ist nie krank gewesen, in ihrem Hause und in ihrer Umgebung sind in letzter Zeit keine Erkrankungen irgendwelcher Art vorgenommen. Coitus negatur.

Befund am 14. III. Kräftiges Mädchen, bis auf die Schmerzen am Genitale gutes Allgemeinbefinden. Innere Organe o. B.

Kein Schnupfen, Gaumenbögen, Tonsillen und Rachen nicht gerötet und geschwollen, keine Beläge, keine Pfröpfe. Das Praeputium clitoridis und die kleinen Labien sind gerötet, erheblich geschwollen, weich elastisch gespannt. Die kleinen Labien ragen fingerbreit aus der Schamspalte hervor und sind miteinander verklebt. Auf ihrer Innenseite findet sich auf beiden Seiten in der Nähe des intakten Hymens je ein halbmondförmiges 2 : 1 cm großes Ulcus, seine Umgebung ist intensiv gerötet, der Geschwürsrand leicht prominent, nach außen zu hochrot, nach der Wunde hin schmutzig grau werdend, nur wenig unterminiert. Der Geschwürsgrund liegt etwas unter dem Niveau und ist belegt mit graubraunen Membranen, beim Entfernen derselben leichtes Bluten. Ganz ähnliche Ulcera von etwa Linsengröße in der Umgebung. Die inguinalen Lymphdrüsen sind nicht geschwollen.

Gonokokken negativ, Spiroch. pall. negativ, Unna-Ducrey negativ, WaR. negativ. Temperatur 38,2°. Puls 96. Im Geschwürsabstrich Diphtheriebacillen mikroskopisch und kulturell. Nase- und Rachenabstrich frei von Di.

Therapie: 6000 I.-E. subcutan. Lokalpinselungen mit Lugolscher Lösung und Spülungen mit heißer Kaliumpermanganatlösung.

18. III. Temperatur 36,4°. Puls 72. Der Geschwürsgrund hat sich gereinigt und zeigt frische rote Granulationen.

Am 27. III. ist das Ulcus abgeheilt. Erst vom 7. V. ab ist der Scheidenabstrich Di. negativ. In Nase und Rachen wurden nie Di. gefunden.

2. C. W. 44 jährige Ehefrau, aufgenommen am 20. III. 1919. Früher ist Patientin viel krank gewesen, leidet an Lungentbc. In der Umgebung keine Infektionskrankheiten. Seit einigen Tagen heftige Schmerzen an den Genitalien, so daß Patientin den Arzt aufsuchen mußte. Dieser überwies sie wegen „Geschlechtskrankheit" dem Krankenhause.

Befund am 21. III. Schlechtes Allgemeinbefinden, jammert über Schmerzen an den Genitalien. Nase, Hals, Rachen frei. An den Lungen Zeichen einer überstandenen Phthise. Herz und Abdomen o. B. An beiden Unterschenkeln Erythema nodosum.

Die kleinen Labien sind stark geschwollen, weich, elastisch gespannt, miteinander verklebt. Auf der hochroten inneren Seite der rechten kleinen Labie am Scheideneingang ein großes löffelförmiges Ulcus von unregelmäßig gezackter Form. Geschwürsränder leicht prominent, wenig unterminiert, schräg abfallend. Geschwürsgrund mäßig tief, schmutzig grau belegt. Beim Entfernen der Beläge geringe Blutung. In der Umgebung dieses Ulcus und auf der Innenseite der linken kleinen Labie mehrere unregelmäßig geformte kleine Ulcera von gleichem Aussehen wie das große Ulcus. Inguinale Lymphdrüsen nicht geschwollen.

Gonokokken negativ, Spiroch. pall. negativ. Unna-Ducrey negativ. Wa.R. negativ. Im Geschwürsabstrich werden Di.-Bacillen mikroskopisch und kulturell nachgewiesen.

23. III. 1919. Patientin bekommt 6000 I.-E. Lokalpinselungen mit Lugolscher Lösung und Spülungen mit heißer Kaliumpermanganatlösung. Temperatur 38,5°.

27. III. 1919. Die Schmerzen haben aufgehört, die Geschwüre zeigen frische rote Granulationen. Temperatur 37,2°.

Unter weiterer Behandlung mit 2% Pellidolsalbe heilen die Ulcera schnell ab. Bis zum 2. V. werden Di.-Bacillen in der Vagina gefunden, während Nase und Rachen immer Di. negativ blieben.

3. M. O. 19jährige Zechenarbeiterin, aufgenommen am 26. IV. 1919. Patientin war 14 Tage lang wegen Luftröhrenkatarrhs in einem auswärtigen Krankenhause in stationärer Behandlung gewesen. Gegen Schluß des Krankenhausaufenthaltes bemerkte sie ein wundes Gefühl und gleichzeitiges Anschwellen der Geschlechtsteile. Sie wurde deshalb vor 4 Tagen aus dem Krankenhaus entlassen mit der Weisung sich wegen „Geschlechtskrankheit“ in die Städt. Hautklinik zu begeben.

Befund am 28. IV. 1919. Wenig gestörtes Allgemeinbefinden, mäßige Schmerzen der Genitalien. Das rechte Auge zeigt gerötete Conjunctiva bulb. et palp. keine Ulcera, keine Membranen, Lidränder leicht gerötet, Nase, Gaumen und Rachen o. B. Brust und Bauchorgane o. B.

An beiden Oberschenkeln und am Bauch vereinzelte fingerkuppengroße, mäßig erhabene, blaurot gefärbte mit Eiterkrusten bedeckte Efflorescenzen.

Klitoris und kleine Labien sind stark ödematös geschwollen. Auf der Innenseite der linken kleinen Labie am Scheideneingang ein längliches Ulcus, 3 : 1 cm groß, von unregelmäßiger Form, in der Umgebung mehrere kleine etwa linsengroße Ulcera von gleichem Aussehen. Geschwürsrand leicht erhaben, wenig unterminiert. Geschwürsgrund schmutziggrau belegt, beim Entfernen der Beläge leichte Blutung. Inguinale Lymphdrüsen sind nicht geschwollen. Kein Fluor. Gc. negativ. Spiroch. pall. negativ. Unna-Ducrey negativ. WaR. negativ. Di. Abstrich der genitalen Ulcera positiv (kulturell und mikrospokisch), ebenso der Abstrich des rechten Auges. Linkes Auge, Nase, Rachen und Ulcera am Abdomen und den Oberschenkeln Di. negativ. Temperatur 37,4°.

31. IV. 1919. 6000 I.-E. subcutan, Lokalpinselungen mit Lugolscher Lösung, Pudern mit Dermatol.

5. V. Temperatur 36,6°. Ulcera zeigen gesunde Granulationen und gute Heilungstendenz.

28. V. Scheide frei von Di. Ulcera abgeheilt ohne Narben.

Differentialdiagnostisch war bei allen Patienten zunächst an Ulcus molle zu denken. Hierbei sind aber die Wundränder zackiger, zerfressener, viel stärker unterminiert, der Geschwürsgrund ist unebener und speckig belegt. Im wiederholten Ausstrich waren keine Unna-Ducreyschen Streptobacillen zu finden. Primäraffekt und breite Kondylome waren durch ihr Aussehen und durch die fehlenden Spirochaetae pallidae gleich auszuschließen. Für ein Gumma waren die Ulcera zu akut aufgetreten. Fehlender stärkerer Ausfluß und negativer Gonokokkenbefund sprachen gegen Ulcera gonorrhoica.

Die gelegentlich nach allgemeinen Infektionskrankheiten wie Scharlach, Masern, Typhus und anderen vorkommenden ulcerösen Prozesse an der Vagina kamen nach der Anamnese nicht in Betracht. Tuberkulöse Geschwüre, die hin und wieder in der Umgebung der Vulva entstehen, sind käsig-eitrig oder speckig belegt und unregelmäßig gruppiert. Bei Soor sieht man weiße Plaques auf diffus geröteter Haut und weist mikroskopisch den Pilz leicht nach. Herpes progenitalis zeigt nach dem Platzen der Bläschen häufig einen diphtheroiden Belag, der sich aber als zusammenhängende Epidermisschicht leicht abheben läßt und außerdem einen feuchten roten Grund hat.



Das von Lipschütz und Scherber beschriebene Ulcus vulvae acutum, bei welchem sich ohne Ursache unter Fieber, Schüttelfrost und Schmerzen ein Geschwür von ganz uncharakteristischem Aussehen entwickelt, weist konstant grampositive, plumpe Bacillen auf. Diese waren bei unseren Patientinnen nicht zu finden.

Fassen wir das Charakteristische bei unseren 3 Fällen zusammen: Alle Patientinnen sind nicht an Rachendiphtherie erkrankt gewesen, Mund und Nase waren frei von Diphtheriebacillen und blieben es bei weiterer Beobachtung. In der Umgebung der Patientinnen waren keine Fälle von Diphtherieerkrankungen vorgekommen. Wir finden eine mit mäßigem Fieber ohne größere Störungen des Allgemeinbefindens einhergehende Erkrankung, bei der die Patienten zuerst Schmerzen und Brennen beim Urinieren empfinden. Die Klitoris, das Frenulum und die kleinen Labien sind geschwollen, fühlen sich elastisch an und sind entzündlich gerötet. An der Vulva finden sich Ulcera, deren Umgebung intensiv gerötet ist. Die Form der Ulcera ist unregelmäßig, die Geschwürsränder sind wenig prominent und kaum unterminiert, nach außen zu rötlich, zum Geschwürsgrund hin grauweißlich verfärbt. Der Geschwürsgrund ist mäßig tief, schmutzig weißlich belegt, beim Entfernen der Belege blutet und schmerzt der Grund. Die benachbarten inguinalen Lymphdrüsen sind nicht geschwollen, im Abstrich werden mikroskopisch und kulturell virulente Diphtheriebacillen nachgewiesen. Auf die spezifische Therapie hin fällt das Fieber, nach wenigen Tagen reinigen sich die Geschwüre und epithelialisieren langsam bis zur Abheilung ohne Narbenbildung. Die Diphtheriebacillen verschwinden analog der Rachendiphtherie erst nach geraumer Zeit. Die Genitalerkrankung war primär. Alle Patientinnen waren als „geschlechtskrank" angesehen worden; doch sind die Veränderungen so typisch und in allen Fällen ähnlich, daß man auf die richtige Diagnose hingewiesen wird, die allerdings durch den Bacillennachweis gesichert werden muß.

Literatur.

Anschütz und Kisskalk, Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 2. — Weinert, Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 9 u. 51. — Kyrle, Dieses Archiv. 1917. — Leick, Dtsch. med. Wochenschr. 1900, Nr. 12. — Toch Prager, Med. Weekbl. 1896, Nr. 21. — Leendertz, Med. Klin. 1920. Nr. 6. — Lipschütz, Wien. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 17. — Scherber, Wien. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 7.



(Aus der Univ.-Haut-Klinik in Kiel.)

Zur Klinik des Lupus erythematodes.

Von
Victor Klingmüller.

Die Ätiologie des Lupus erythematodes bedarf noch weiterer Klärung. Lewandowsky, welcher diese Frage zuletzt zusammenfassend bearbeitet hat, kommt auch trotz vielfacher Beziehungen dieser Krankheit zur Tuberkulose schließlich zu der Auffassung, daß die Kenntnis von ihrer Entstehung unsicher und unbefriedigend ist. Es ist deshalb von Wert, weitere Beobachtungen mitzuteilen, bis es uns vielleicht gelingt, durch neuere Untersuchungen, wie sie z. B. von Br. Bloch angebahnt sind, mehr Klarheit zu bringen. Folgende 3 Fälle von Lupus erythematodes scheinen mir wegen ihres klinischen Verlaufs und der verhältnismäßig langen Beobachtungszeit von allgemeiner Bedeutung zu sein. Um mich möglichst kurz fassen zu können, sei auf die zusammenfassenden Arbeiten von Jadassohn, Zieler und Lewandowsky verwiesen, in welchen alle in Betracht kommenden Fragen ausführlich besprochen sind.

I. Lupus erythematodes discoides mit Ausgang in allgemeine innere Tuberkulose.

Johannes B., 22 Jahre, Schmiedegeselle. Kräftiger Knochenbau, derbe Muskulatur. Erkrankte vor etwa 7 Jahren mit Steifigkeit in den Fingern, vor 6 Jahren Flechte im Gesicht, bald darauf auch an den Händen.

Status: 9. XI. 1909. Typischer Lupus erythematodes discoides auf Nase, Wangen, seitlichen Teile des behaarten Kopfes. Halsdrüsen geschwollen. Einzelne Fingerendglieder teils ganz ankylotisch, teils nur noch geringe Bewegung möglich. Verstreute Herde an Fingern und Händen. Finger teilweise sklerodermieartig, nach den Enden zugespitzt, atrophische Nagelveränderungen. Ohrmuscheln z. T. atrophisch und Ränder angefressen. Pat. stand bis zu seinem Exitus März 1919 also 10 Jahre lang in unserer ständigen Beobachtung.

Klinischer Verlauf. 1910. An Armen, Handrücken und Brust entwickeln sich frische, kleinste, stecknadelkopfgroße, zinnoberrote, infiltrierte Herdchen mit z. T. leicht ablösbaren silbernen Schuppen, allmähliche Vergrößerung und zentrale Atrophie. 1912: Weitere Aussaat solcher Herde an den Streckseiten der Arme, Handrücken, Fingern; die älteren werden größer und in ihrer Mitte stärker atrophisch. An den Fingern flache torpide Nekrosen, z. T. auf Nagelfalz übergreifend. An solchen frischeren Herden beobachteten wir nach $^1/_2$, 1, $1^1/_2$ und 2 mg A.-T. nicht sehr starke, aber deutliche örtliche Reaktion. Die Einspritzungen wurden in verschieden großen Abständen gemacht. Die stärkste Reaktion trat



auf bei 1,5 mg, nachdem Pat. vorher in Abständen von 3—7 Tagen 7 mal $^1/_2$ und 2 mal 1 mg erhalten hatte. Frische Herde auf dem behaarten Kopf, Rücken, Brust, Armen, Händen, Kniescheiben, Füßen, hartem Gaumen und Lippenrot der Unterlippe. Gesicht mehr und mehr befallen. Zunehmende Resorption der Nasenflügel und Ohrmuscheln. Zunahme der Nekrosen an den Fingern und jetzt auch an den Zehen. In den nächsten Jahren vergrößern sich die Herde, frische entwickeln sich weiter, im Vordergrund stehen die zunehmenden Nekrosen an Fingern und Zehen. Behandlung ohne Erfolg. Tuberkulin regelmäßig, Jod-Chinin, Aurum-Kalium-cyanatum. Örtliche Behandlung mit Quarzlampe ohne Dauerwirkung, Salben und Bäder wirken symptomatisch für Hände und Füße gut.

Seit 1914 zunehmende Abmagerung und Schwäche unter Kurzatmigkeit, nach Tuberkulin Temperatur bis 39,9°. Etwa seit Oktober bettlägerig wegen Lungenerscheinungen und Fieber. Lupus erythem. heilte allmählich ab, dagegen wurden die torpiden Nekrosen an Fingern und Zehen eitriger. 30. III. 1919: Exitus.

Sektion: Chronisch indurierende und schrumpfende Tuberkulose beider Lungenlappen mit vereinzelten tuberkulösen peribronchitischen Herden der Unterlappen und kleinen Höhlenbildungen der Oberlappen. Eitrige Bronchitis, Ödem und bronchopneumonische Herde der Unterlappen. Alte verkalkte Tuberkulose bronchialer Lymphknoten, starke Pleuraverwachsungen. Tuberkulöse Geschwüre im Dünn- und Dickdarm. Chronische käsige Tuberkulose der bronchialen, trachealen, mediastinalen, jugularen, retroperitonealen und mesenterialen Lymphknoten. Großknotige Tuberkulose des Zwerchfells, Bauchfells, der Milz und des Pankreas. Miliartuberkulose des Herzbeutels, der linken Pleura und des Mediastinums. Vereinzelte Miliartuberkel der Leber. Zahlreiche Narben der Nieren, sehr starke Hämosiderose der Milz. Hochgradige allgemeine Anämie und Abmagerung. Braune Atrophie des Herzens und Verfettung der Muskulatur. Hydroperikard, serös-fibrinöse Pleuritis und Peritonitis. Embolie von Lungenarterienästen. Hydrocephalus externus und internus. Sehnenflecke des Epi- und Endokards. Geringe Sklerose der Mitralklappe und Aorta. Traktionsdivertikel der Speiseröhre. Chronischer Magenkatarrh. Kalkinfarkt der Nierenpyramiden.

Zahlreiche Excisionen von Lupus-erythematodes-Herden in vivo (Arm, Gesicht, Rücken, Hand, Kopf) ergeben bei der mikroskopischen Untersuchung typische Veränderungen.

Die möglichst gekürzt wiedergegebene Krankengeschichte berührt verschiedene wichtige Fragen. Erstens ist lange Zeit bei dem Kranken nichts Sicheres von einer floriden inneren Tbc. festzustellen gewesen. Nach dem klinischen Verlauf zu schließen, ist die allgemeine Aussaat der Tuberkelbacillen erst etwa im letzten Jahre vor sich gegangen. Selbstverständlich ist, daß latente Herde von Tuberkulose schon seit Kindheit (z. B. in den Lymphdrüsen) vorhanden gewesen sein können. Zweitens haben sich Beziehungen zur Tuberkulose in der ersten Zeit ergeben durch den einwandfreien wiederholten positiven Ausfall der örtlichen Reaktion von Discoidesherden nach Einspritzungen von Alt-Tuberkulin. Auffallend dabei ist, daß die örtliche Reaktion erst deutlich nachweisbar ist, nachdem wiederholte Einspritzungen vorausgegangen sind. Das ließe den Schluß zu, daß durch dieses Verfahren erst genügend Stoffe aus den tuberkulösen Herden ausgeschwemmt worden sind, welche durch Summierung oder durch Umstimmung des Erythematodesgewebes die örtliche Reaktion



ausgelöst haben. Drittens konnten wir auch bei diesem Fall feststellen, daß der Erythematodes discoides abheilt mit fortschreitender innerer Tuberkulose. Wir haben den seltsamen Widerspruch, daß Discoidesherde sowohl nach Entfernung tuberkulöser Herde (z. B. Halsdrüsen), als auch mit fortschreitender innerer Tuberkulose abheilen. Eine einwandfreie Erklärung dafür können wir zur Zeit nicht geben. Zu berücksichtigen ist, daß im allgemeinen bei erschöpfenden und zum Tode führenden Krankheiten (z. B. Pemphigus, toxischen Exanthemen) die Reaktionsfähigkeit der Haut auf allerlei Reize erlöschen kann. So reagieren auch schwere Tuberkulosen nicht auf Tuberkulin. Das Hautorgan ist in seinen Funktionen abhängig von inneren Zuständen oder Vorgängen (z. B. innerer Sekretion), welche durch die schwere Beeinflussung des ganzen Organismus ausgelöscht oder unterdrückt sind. Ist die Reaktionsfähigkeit der Haut aber noch erhalten, so kann die Entfernung eines tuberkulösen Herdes heilend auf den Erythematodes wirken. Diese Tatsache, welche auch von uns mehrfach beobachtet worden ist, läßt den berechtigten Schluß zu, daß Zusammenhänge bestehen, freilich ist damit nicht gesagt, daß der Tuberkelbacillus nun die Ursache des Erythematodes ist.

II. Lupus erythematodes acutus ohne nachweisbare Tuberkulose mit tödlichem Ausgang unter schweren septischen Erscheinungen.

Mathilde Dw., 28 Jahre, Landbriefträgersfrau. Vater der Patientin ist an Carcinoma recti gestorben. Die Mutter lebt, 64 Jahre alt, angeblich gesund. 4 Brüder sollen im frühen Kindesalter an unbekannter Krankheit gestorben sein. 5 Schwestern leben, angeblich sämtlich gesund. Pat. selbst will bisher nie ernstlich krank gewesen sein. Ist seit $4^1/_2$ Jahr verheiratet. 1 Sohn, 4 Jahre alt, lebt und ist gesund. Keine Aborte, keine Frühgeburten. Seit etwa 8 Monaten rheumatische Schmerzen in Schultern, Armen, Hüften, Knien sowie in den Muskeln ohne erkennbare Schwellung der Gelenke. Pat. konnte morgens vor Schmerzen kaum aufstehen, sich nur im Hause herumbewegen. In letzter Zeit öfter Frösteln und Hitzegefühl, gegen Morgen starke Schweiße. Mitte März 1912 trat unter starkem Jucken ein roter, scharf begrenzter Ausschlag auf dem Nasenrücken auf, welcher sich angeblich rasch auf die seitlichen Nasengegenden ausbreitete. Dieser schreitet ohne zentrale Abheilung am Rande weiter fort, bis beide Wangen und die Ohren z. T. ergriffen waren. Anfang April 1912 sprangen die Fingerkuppen auf, wurden rissig und schmerzten beim Hantieren im Wasser.

Status 8. V. 1912. Kräftige starke Frau. Über den Nagelgliedern sämtlicher Finger beider Hände, und zwar im Bereich der Fingerkuppe ist die Haut straff gespannt, jedoch nicht exfoliiert oder excoriiert. In der Haut, diese vorwölbend, sitzen umschriebene, über hirsekorn- bis pfefferkorn- bis erbsengroße, rötlich-violette, z. T. oberflächlich hämorrhagische Infiltrate, welche mäßig derb und zum größten Teil zu polycyclich begrenzten Herden konfluiert sind. In der linken Hohlhand finden sich über den Metacarpophalangealgelenken sowie im ganzen Verlauf des Metacarpus einzelne, scharf begrenzte, rundliche, polygonale oder rosettenförmige, livide oder graurosa gefärbte Infiltrate in der Haut von Hirsekorn- bis Linsengröße, mäßig derb, über dem Kleinfingerballen gruppiert und konfluiert. Dicht unterhalb des Mittelfingers ist ein solches Infiltrat von einem



stecknadelkopfgroßen nekrotischen Schorf bedeckt. In der rechten Hohlhand finden sich nur am ulnaren Rande des Handtellers frische rote, strichförmig angeordnete ebensolche Infiltrate ohne Schorfbildung. Im Bereich beider Augenbrauen, über der Nasenwurzel im Bogen konfluierend, scharf rundlich begrenzte rosarote bzw. leicht lilarote Herde, mäßig infiltriert, von rauher Oberfläche und mit feinen weißlichgrauen, zähen, festhaftenden Schuppen bedeckt. In der Mitte der Stirn einzelne stecknadelkopf- bis linsengroße, etwas mehr bräunliche, schuppende Efflorescenzen. Über die ganze Nase, beide Wangen und die Ohren zieht in Schmetterlingsform ein scharf umschriebener, eigenartig grauroter Herd, welcher die unteren Augenlider, Nasenflügel, Nasenseptum und Oberlippe freiläßt und auf den Wangen bis in die Höhe des Mundes nach unten reicht. Die Ränder nach den Augen und den Lippen zu sind etwas frischer rot und deutlich prominent, die übrigen Randbezirke flach und im Niveau der Umgebung gelegen. An den Schläfen und nach den Ohren zu nimmt der Herd infolge fleckweiser Pigmentierung ein mehr scheckiges Aussehen an. Hier fehlen auch die Schuppen, während die mehr zentralen Bezirke auf Nase und Wangen von feinen weißlichgelben, trockenen, zähen Schuppen in einfacher Lage dicht bedeckt sind. Die Schuppen bilden auch vielfach bis linsengroße Lamellen, lösen sich nicht spontan und zeigen beim Abreißen auf der Unterfläche feinste Hornkegelchen und Fäden, welchen besonders in der Jochbeingegend ektasierte Follikelmündungen entsprechen. Nirgends im ganzen Gesicht finden sich narbig-atrophische Stellen. Beide Ohrmuscheln sind bis auf einzelne Stellen, auch an der Hinterfläche, von dem Prozeß ergriffen und von dicken zusammenhängenden (plastischen) graugelben, mehrfach eingerissenen Schuppen überzogen. Hinter beiden Ohren, in der Regio mastoidea, finden sich frische, gruppierte, mehrfach zu Rosetten und policyclischen Figuren konfluierte über hirsekorn- bis pfefferkorngroße, lebhaft rosarote, derbe prominente Knötchen ohne Schuppung und oberflächliche Nekrose. Am harten Gaumen, am Übergang zum weichen Gaumen, in etwa markstückgroßer Ausdehnung mehrere rundliche bis erbsengroße, von mazerierter weißer Schleimhaut umsäumte, tief dunkelrote oberflächliche Gewebsverluste, welche beim Kauen usw. lebhaft schmerzen.

Lungenbefund (stark gekürzt): Dämpfung l. Ober- und Unterlappen, feuchte Rasselgeräuche, r. Unterlappen Dämpfung, Exsudat bds. usw. Herz o. B. Fieber 39°.

8. V. 1912. Alt-Tuberkulin 0,1 mg subcutan.

9. V. 1912. Keine deutliche Lokalreaktion. Temperatur 40,4°. Allgemeinbefinden beeinträchtigt, Appetit sehr gering.

11. V. 1912. WaR. negativ.

2 Meerschweinchen Blut intraperitoneal eingespr. 1. gest. 19. V. 1912. Peritonitis und Pneumonie. 2. getötet 6. VI. 1913. Sehr großes und sehr fettes Tier. Ohne jeden Befund. Alte Adhäsionen offenbar an der Einspr. zwischen Peritoneum, Leber und Dünndarmschlingen.

15. V. 1912. Blutuntersuchung: 10% Eosinophile, Hämoglobin 20%, sonst normal.

22. V. 1912. Alt-Tuberkulin 2 mg. Keine Reaktion.

5. VI. 1912. Unter dauerndem Fieber 38—40°, zunehmenden Atembeschwerden Schwäche, zeitweiligem Erbrechen Pat. vorm bewußtlos. Exitus.

Sektionsbefund. Diffuse frische und ältere bronchopneumonische, z. T. gelatinöse Infiltrate aller Lungenlappen. Unregelmäßig ausgebreitete frische fibrinöse Pleuritis aller Lungenlappen, insbesondere des linken Oberlappens mit Übergreifen auf das Perikard. Etwa 400 ccm klares Exsudat in beiden Pleuren. Mäßige Kompressionen beider Unterlappen. Starke ödematöse Bronchial- und



Trachealdrüsen. Zwei größere flache, mehrere kleine Geschwüre der Schleimhaut des harten Gaumens mit speckigem Grunde. Starke Perichondritis an der Epiglottis mit großem geschwürigem Defekt des Randes. Flaches Ulcus am rechten Zungenrande. Tiefe kraterförmige Geschwüre an der hinteren Commissur des Kehlkopfes. Atrophische Zungenbeläge. Ödem der aryepiglottischen Falten und der Uvula. Trübe fettinfiltrierte Leber. Derbe etwas geschwollene Milz mit frischer fibrinöser Perisplenitis. Trübung der Nieren. Rechtsseitige Parovarialcyste.

10 Meerschweinchen geimpft mit Sektionsmaterial von gallertiger Pneumonie und anderer Lunge, je 2 intraperitoneal, je 1 subcutan; mit Bronchialdrüsen 2 intraperitoneal, mit Milz 2 intraperitoneal. Ergebnisse der Sektionen dieser Tiere: Gallertige Pneumonie intraperitoneal: 1. nach 13 Tagen gestorben an fibrinöser Peritonitis; 2. nach 8 Monaten getötet ohne Befund. Desgl. subcutan: nach 8 Monaten getötet, ohne Befund. Scheinbar gesunde Lunge intraperitoneal: 1. nach 1 Monat; 2. nach 15 Tagen gest. an zirkumskripter fibrinöser Peritonitis. Desgl. subcutan: nach 8 Monaten getötet, ohne Befund. Milz intraperitoneal: 2 gest. nach 3 und 4 Monaten an eitriger Peritonitis, kleinsten und größeren Abscessen der Bauchorgane. In den Quetschpräparaten der Organe mit und ohne Antiformin keine Tbc.-Bacillen, mikroskopisch keine Tuberkulose.

Von der Pat. wurden mikroskopisch untersucht: Excision von einem Herde hinter dem Ohr: perivaskuläre Infiltrate im papillären und subpapillären Gewebe nicht sehr stark. Hyperkeratose mäßig, aber follikulär sehr ausgeprägt; Epithel teilweise atrophisch bis auf wenige Zellagen. Ulcus am harten Gaumen: dichte perivasculäre Infiltration mit starker Durchschwemmung des Epithels, ganz allmählicher Übergang in die Geschwürsfläche. Bronchialdrüse, Lunge, Milz: keine Tuberkulose.

Der Fall bietet das klinische Bild eines Lupus erythematodes acutus mit sehr schnellem Verlauf. In etwa 3 Monaten nach Auftreten der Hautveränderungen oder etwa 9 Monaten nach Einsetzen von Allgemeinbeschwerden kommt die Kranke zum Exitus. Die sorgfältige und eingehende Untersuchung auf Tuberkulose fällt völlig negativ aus, weder die zahlreichen Tierversuche (2 mit Blut während des Lebens, 10 mit Sektionsmaterial), noch die Sektion ergeben einen Anhaltspunkt. Die subcutanen Tuberkulineinspritzungen lösen weder örtliche, noch allgemeine Reaktion aus. Diese können, wie bei Fall I schon gesagt, durch den schweren Allgemeinzustand unterdrückt worden sein. Dagegen drängt sich der Zusammenhang der schweren Lungenerscheinungen mit der gleichzeitig sich weiter ausbreitenden Dermatose ohne weiteres auf. Unter dem Bilde einer septischen Infektion beginnt das Leiden mit rheumatischen Muskel- und Gelenkbeschwerden, zu denen sich bald Erscheinungen von seiten der Lunge hinzugesellen. Etwa zur gleichen Zeit wie die letzteren entsteht der Hautausschlag, welcher sich rasch weiter ausbreitet. Unter schweren septischen Erscheinungen erliegt die kräftige Kranke ihrem inneren Leiden, ohne daß wie beim Fall I die Hauterkrankung eine Neigung zur Rückbildung oder Ausheilung zeigt. Man kann annehmen, daß der schnelle Verlauf der inneren Erkrankung die Dermatose nicht mehr beeinflussen konnte wie die viel

langsamer fortschreitende innere Tuberkulose bei Fall I. Immerhin stellen diese beiden Fälle Gegensätze dar, welche sich nach dem heutigen Stand unseres Wissens über die Ursache des Lupus erythematodes nicht erklären lassen. Noch schwieriger wird die ganze Frage, wenn wir Fall III berücksichtigen.

III. Lupus erythematodes acutus mit Ausgang in Heilung.

Friederike A., 46 Jahre, Händlersfrau. Vor 16 Jahren Bauchfellentzündung; 4 mal Blutsturz. 7 Kinder von 7—19 Jahren, gesund, 1. blind. Vor 3 Jahren Fehlgeburt, Abort ausgeräumt, anschließend Fieber und Unterleibsoperation (viel Eiter im Becken). Damals bildete sich ein roter Fleck auf der Nase, allmählich neue Herde im Gesicht, Schläfen, hinter dem Ohr und Vergrößerung der Stellen.

Status 19. IV. 1918. Gesicht: rot infiltriert bis hinter die Ohren und auf den Hals übergreifend. Kinn weniger stark befallen. An den Augenlidern größere und kleinere Schuppen auf der Nasenkuppe festhaftende Schuppen und follikuläre trichterförmige Atrophien. Auf Rücken und über Schlüsselbeinen zahlreiche stecknadelkopf- bis bohnengroße hellrote infiltrierte Herde mit festhaftenden Schuppen oder zentraler Atrophie, desgl. am Kreuz und auf Gesäß übergreifend. Arme dicht bedeckt auf Streck- und Beugeseiten, ebenso die Streckseite der Hände. Finger geschwollen, Streckseite mit pernionenartigen Polstern besetzt über der Mitte der Phalangen. Fußgelenke leicht geschwollen. Haut darüber diffus bedeckt, auch auf den Varicen der Unterschenkel. Unter den Zehen und Fußballen einzelne Herde mit zentralen festen Schuppen und geringem Randinfiltrat.

Allgemeine Schwellung der Lymphdrüsen; Milz, Lungen, Herz, Bauch ohne Befund. Blutbild: ohne Besonderheiten. Urin frei von Eiweiß, Zylinder, Zucker. Kein Fieber.

Status 18. IX. 1918. Den ganzen Sommer geschwollene Füße mit offenen Stellen, war deshalb bettlägerug. Ob Fieber oder Fröste bestanden haben, ist von der Pat. nicht sicher zu erfahren. Hitzegefühle hätte sie gehabt. Hat viel in der Sonne gelegen und Arme, Gesicht und Hals bestrahlen lassen. Allgemeinbefinden sehr gut. Lupus erythem. abgeheilt bis auf Reste an den Ohren und am Fußrand.

Dieser Fall steht an Ausdehnung der Erscheinungen hinter Fall I und II nicht zurück. Wie Fall II entsteht der Erythematodes im Anschluß an eine eitrige Erkrankung (eitrige Pelvioperitonitis nach Ausräumung eines Aborts). Im weiteren Verlauf der Dermatose entwickelt sich diese teils als Discoides-, teils als Acutus-Form. Die Acutusform war besonders im Gesicht ausgeprägt, Arme und Unterschenkel waren fast diffus bedeckt auf rotem infiltriertem Grunde. Sichere Anhaltspunkte für Tuberkulose konnten nicht festgestellt werden; die allgemeine Schwellung der Lymphdrüsen könnte dafür sprechen. Tuberkulinreaktionen wurden leider nicht gemacht, da Patient wegen häuslicher Verhältnisse wieder zu ihrer Familie reisen mußte. Die Ausbreitung der Dermatose, das Nebeneinanderbestehen von Acutus und Discoides ließen den Eindruck zu, daß es sich um einen prognostisch ernsten Fall handelte. Um so überraschender war der Befund nach 5 Monaten: Fast restlose Abheilung ohne Narben und Atrophie an den Acutusherden.



Diese 3 Fälle geben ein gutes Übersichtsbild von der Vielgestaltigkeit des sog. Lupus erythematodes. Fall I zeigt, daß ein Zusammenhang zwischen innerer Tuberkulose und Hautleiden bestehen kann, daß er aber nicht bewiesen ist. Trotzdem wäre man nicht überrascht, wenn diese Beziehungen noch einmal aufgedeckt werden sollten. Es wäre denkbar und sehr wohl möglich, daß die Abhängigkeit der Reaktionsfähigkeit der Haut von innerer latenter Tuberkulose individuell ganz großen Schwankungen unterliegen kann. Das sehen wir auch an Fall I, bei welchem durchaus nicht regelmäßig, sondern nur gelegentlich örtliche Herdreaktionen entfernt von der Einspritzungsstelle des Tuberkulins auftreten. Diese Wechselwirkungen zwischen Haut und inneren Organen lassen sich vielleicht nur in einer bestimmten Phase der Krankheit durch Tuberkulin kenntlich machen, z. B. dann, wenn gewisse für die Reaktion erforderliche Substanzen in der Blutbahn kreisen. Das anfallsweise oder schubweise Auftreten neuer Erythematodesherde, ihre außerordentlich wechselnde und verschiedene Empfindlichkeit gegenüber den einfachsten äußeren Reizen bieten eine Grundlage für eine solche Auffassung. Der völlig negative Tuberkulosebefund bei Fall II ist allerdings zur Zeit nicht zu erklären. Es müßte dann hier eine Form von Tuberkulose vorliegen, welche überhaupt nicht nachzuweisen ist (Lewandowsky).

Bei Fall III wird wiederum bestätigt, das Discoides und Acutus nebeneinander vorkommen und ineinander übergreifen können. Da man nicht annehmen kann, daß zwei ähnliche Hautleiden bei demselben Menschen zur gleichen Zeit aus zwei verschiedenen Ursachen entstehen, so ist man zu der Annahme berechtigt, daß beide Formen dieselbe Ätiologie haben.

Die auffallende Tatsache, daß wir bei fast allen Acutusfällen Beziehungen zu einer septischen Infektion (septischem Fieber, septischer Allgemeinerscheinung) beobachten können (auch in Fall III), läßt vielleicht vermuten, daß diese septische Komplikation eine ganz andere, uns noch unbekannte Verlaufsweise innerer Tuberkulose bedingt.

Nicht immer braucht Sepsis derartig im Vordergrund zu stehen wie bei Fall II, vielmehr verläuft sie im Fall III in einer mehr subakuten Form. Damit scheint auch die anfangs wegen der akuten schnellen Ausbreitung bedrohliche Prognose so günstig umgestaltet zu werden, daß die Dermatose fast restlos ausheilt. Im Fall III ist das Auftreten von Acutusherden sogar nicht mal zeitlich mit septischen Erscheinungen verbunden, sondern diese liegen mindestens $2^1/_2$ Jahre zurück.

Es bleibt also auch nach Betrachtung dieser 3 so verhältnismäßig lange und gut beobachteten Fälle das Rätsel der Ätiologie des Erythematodes ungelöst. Meiner Ansicht nach können uns nur experimentelle Forschungen mit neuen Versuchsanordnungen weiter bringen.



(Aus der Prosektur der Krankenanstalt Rudolfstiftung in Wien [Vorstand: Hofrat Prof. Paltauf].)

Beitrag zur Histologie des lymphatischen Rachenringes.

Von
Dr. **Robert Koritschoner,**
Prosekturadjunkt.

Seit den grundlegenden Untersuchungen Stöhrs über die Histologie der von ihm Zungenbalgdrüsen genannten Anhäufungen adenoiden Gewebes in der Schleimhaut des Zungengrundes haben sich zahlreiche Autoren sowohl mit der Physiologie als auch Histologie dieser Gebilde befaßt und haben zum größten Teile in der richtigen Erkenntnis, daß es sich nicht um ein eigenes, in sich abgeschlossenes Organ, sondern um einen Teil eines Systems handle, dieselben gemeinschaftlich mit Gaumen- und Rachentonsillen behandelt.

Stöhr beschreibt die genaueren histologischen Verhältnisse folgendermaßen: Rings um dieses Epithel (der Balghöhle) liegt adenoides Gewebe, welches eine verschieden große Anzahl von Knötchen mit Keimzentren enthält und scharf gegen das fibrilläre Bindegewebe der Tunica propria abgegrenzt ist . . . Unter normalen Verhältnissen wandern fortwährend zahlreiche Blutzellen des adenoiden Gewebes durch das Epithel in die Balghöhle und gelangen von da in die Mundhöhle, in deren Sekret sie als Schleim und Speichelkörperchen leicht gefunden werden. Das Epithel wird dabei oft in großer Ausdehnung zerrissen oder ist derart mit Lymphocyten infiltriert, daß seine Grenze gegen die Tunica propria nicht mehr mit Sicherheit nachgewiesen werden kann.

Seit dieser Beobachtung Stöhrs ist vor allem ein intensiver Streit, verschärft durch Mißverstehen des von ihm oft gebrauchten Ausdruckes „Leukocyten" als Sammelname für alle weißen Blutzellen, entstanden, ob die Durchwanderung der Lymphocyten durch das Epithel der Tonsillen und Zungenbalgdrüsen eine aktive ist oder durch einen ständig fließenden Lymphstrom (Görke) erzeugt wird. Wir wissen zwar jetzt, daß es eine aktive Bewegung von Lymphocyten gibt, daß aber dieselbe bei der Durchwanderung gerade im Bereiche des Mundes nur als unterstützendes Moment in Betracht kommt. Dies hat Henke mit seinen Experimenten einwandfrei nachgewiesen. Schridde ist bei seinen Untersuchungen an hyperplastischen Tonsillen zu noch weiteren



Schlüssen gekommen und glaubt mit seinen Befunden von Plasmazellen innerhalb des Epithels auch für diese Zellen die aktive Bewegungsmöglichkeit bewiesen zu haben. Er gibt seine Beschreibung nur von hyperplastischen Tonsillen, scheint also der Meinung zu sein, daß es sich dabei um einen pathologischen Vorgang handle. Schriddes Beobachtungen bedürfen aber auch noch in anderer Richtung einer Klärung. Stöhr hat im Epithel der Zungenbalgdrüsen niemals Mitosen gesehen, beschreibt und bildet jedoch zahlreiche Zellen mit Kernteilungsfiguren zwischen den Epithelzellen ab, die er für Teilungsformen von Lymphocyten hält. Schridde hat dagegen Teilungsformen der Epithelien gesehen und scheint, da er nichts Gegenteiliges erwähnt, der Ansicht zu sein, daß es sich um dieselben Gebilde handle, die Stöhr gesehen aber nicht richtig gedeutet hat.

Wir haben uns nun zur Klärung dieser Verhältnisse folgende Fragen vorgelegt:

I. Ist das Vorkommen von Plasmazellen im Bereiche des Waldeyerschen Rachenringes ein Zeichen pathologischer Veränderungen?

II. Gibt es eine Durchwanderung von Plasmazellen unter normalen Verhältnissen?

III. Kommen im Bereiche des lymphatischen Gewebes des Rachenringes Teilungsformen des Epithels vor?

IV. Können an den durchwandernden Zellen Mitosen beobachtet werden?

I. Schridde hat für seine Untersuchungen hyperplastische Tonsillen verwendet und außer der bereits erwähnten Durchwanderung von Plasmazellen durch das Epithel eine Anhäufung solcher unter dem Epithel und in den Keimzentren gefunden. Wir haben nun in der Erwägung, daß es äußerst schwer fällt, die Grenze zwischen normalen und pathologischen Tonsillen scharf zu ziehen, dieses Untersuchungsmaterial verlassen und an einer großen Zahl von Zungentonsillen diesbezügliche Untersuchungen vorgenommen. Die histologische Untersuchung an Zungengrundpräparaten ergibt nach unseren Erfahrungen viel klarere Bilder als bei der Gaumentonsille, da hier die Lymphocytendurchwanderung und die Epithelveränderungen nicht so energisch vor sich gehen und das Bild nicht durch die Reichhaltigkeit der Veränderungen verwischt wird. Es sei gleich erwähnt, daß Präparate von Erwachsenen in allen Lebensaltern, die an den verschiedensten Krankheiten, auch plötzlichen Todes gestorben waren, zur Untersuchung gelangten. Es fand sich an allen Schnitten ein charakteristischer Befund, der wohl graduelle Unterschiede aufwies, in seiner Deutung jedoch ein vollkommen einheitliches Resultat ergab.

Wir müssen am Zungengrund wohl unterscheiden zwischen den hier in großer Menge vorhandenen Balgdrüsen, für die Levinstein die



Bezeichnung Fossulae tonsillares, resp. Noduli lymphatici vorgeschlagen hat und den dazwischenliegenden Partien der Schleimhaut. Erstere sind umschriebene Anhäufungen lymphatischen Gewebes mit Keimzentren, in deren Mitte ein mit dem Oberflächenepithel in Verbindung stehender, oft erweiterter, ebenfalls mit Epithel ausgekleideter Hohlraum zu beobachten ist. Zwischen diesen umschriebenen Herden adenoiden Gewebes, auf die ich später zurückkommen werde, finden sich diffus angeordnete Infiltrate von lymphatischem Gewebe, ein Umstand, der bei der Stellung, die der ganze Zungengrund als Teil des Rachenringes einnimmt, nicht weiter auffallend erscheint. Ich will mich bei der Beschreibung der Verhältnisse nur darauf beschränken mir auffallende Befunde zu erwähnen, ohne auf eine genauere Schilderung der übrigen Details einzugehen, die ja in den einschlägigen Arbeiten, besonders Levinsteins, erschöpfend behandelt sind. In den erwähnten Anteilen des Zungengrundes findet sich ein geschichtetes Plattenepithel, welches durch mäßig zahlreiche, meist einfache Papillen unterbrochen ist. Bei starker Vergrößerung sieht man zwischen den nebeneinanderliegenden Epithelzellen vereinzelt kleine, protoplasmaarme Zellen mit dunklen Kernen, die zwischen denselben eingezwängt erscheinen und wohl als durchwandernde Lymphocyten anzusehen sind. Bei sorgfältigem, langem Suchen sind auch vereinzelte Kernteilungsfiguren in den Epithelien nachzuweisen. Zwischen den Bindegewebsfasern der Tunica propria, besonders im Papillarkörper und in ihren obersten Schichten findet sich neben zahlreichen, kleinen Gefäßen ein diffuses Infiltrat von Zellen. Diese setzen sich zu ungefähr gleichen Teilen aus Lymphocyten und Plasmazellen zusammen, neben denen sich weit spärlicher Mastzellen finden, die aber im Gegensatz zu den anderen Zellen, welche sich gegen die Submucosa zu ganz verlieren, hier an Zahl zunehmen. An der Natur der Plasmazellen ist ein Zweifel unmöglich, da sie außer der charakteristischen Färbung ihres Protoplasmas auch alle anderen Kriterien derselben, wie exzentrisch gelagerten Kern, Radspeichenstruktur desselben und perinucleären Hof aufweisen.

Im Bereiche der eigentlichen Zungenbalgdrüsen, Noduli lymphatici und Fossulae tonsillares, ist das Bild von dem eben geschilderten gänzlich verschieden. Sowohl das oberflächliche als auch das in das lymphatische Gewebe eingesenkte Epithel ist durch sehr zahlreiche Papillen unterbrochen, die häufig sehr weit gegen die Oberfläche vordringen und hier dasselbe beträchtlich verdünnen. Dabei erscheinen die Papillen nicht als gleichmäßige, zapfenförmige Fortsätze der Tunica propria, sondern sind gegen die Oberfläche zu kugelig aufgetrieben. Besonders zerklüftet erscheint das Epithel im Bereiche der Einsenkungen in das adenoide Gewebe. Während die Durchwanderung von Lymphocyten durch das Epithel auch an der Oberfläche deutlich zu beobachten



ist und gegenüber derselben über den diffusen Infiltraten beträchtlich gesteigert erscheint, erreicht sie die höchsten Grade in den Fossulae tonsillares, an denen auch der zuerst von Stöhr beschriebene Durchbruch durch das Epithel am häufigsten zu beobachten ist. Gleich hier sei erwähnt, daß wir im Epithel dieser Stellen ohne Schwierigkeit Mitosen auffinden konnten.

Die in der obersten Schicht der Tunica propria liegenden Zungenbälge bestehen aus umschriebenen Herden adenoiden Gewebes mit einer wechselnden Zahl von Keimzentren und besitzen im Zentrum, oft tiefe, auch erweiterte Einsenkungen des Oberflächenepithels. Während in den Keimzentren und im adenoiden Gewebe selbst nur spärlich Plasmazellen nachgewiesen werden konnten, nehmen dieselben in der Peripherie des Knotens bedeutend an Zahl zu und bilden in den Papillen oft die einzige, vorhandene Zellart. Das ist sowohl an der Oberfläche des lymphatischen Gewebes, besonders aber in den Papillen der Epitheleinsenkungen wahrzunehmen. Dem muß noch hinzugefügt werden, daß wir diese Befunde an allen Präparaten erheben konnten.

Wir können daher die erste gestellte Frage dahin beantworten, daß das Vorkommen von Plasmazellen im lymphatischen Gewebe des Waldeyerschen Rachenringes nicht als Zeichen pathologischer Veränderungen aufzufassen ist, sondern einen normalen Befund beim Erwachsenen darstellt.

Bei der Analogie, die zwischen Zungengrunddrüsen und Tonsillen besteht, glaube ich meine Schlüsse auch auf diese Gebilde ausdehnen zu können, da ich mich überdies an einer Reihe von Präparaten von Gaumen- und Rachentonsillen von der Richtigkeit dieser Folgerung überzeugen konnte.

II. Was nun die zweite Frage anbelangt, so wurde dieselbe durch Befunde Schriddes angeregt, der ein Durchwandern von Plasmazellen durch das Epithel hypertrophischer Tonsillen beobachtet hat. Ich habe bei meinen Untersuchungen mein Augenmerk vor allem auf die normalen Verhältnisse gelenkt und aus diesem Grunde, wie ich eingangs hervorgehoben habe, nicht Tonsillen, sondern Zungenbalgdrüsen zur Untersuchung verwendet. Ich erwähne dies ausdrücklich, damit meine Ausführungen nicht als Polemik gegen Schridde aufgefaßt werden. An meinen Präparaten konnte eine Durchwanderung von Plasmazellen in keinem einzigen Falle beobachtet werden, dagegen fanden sich durchwandernde Lymphocyten besonders über den umschriebenen, lymphocytären Infiltraten in sehr reichem Maße.

Ich möchte bei dieser Gelegenheit nicht unterlassen auf eine Tatsache hinzuweisen, die fast in allen Lehrbüchern angeführt wird, aber in einem gewissen Widerspruch mit den neueren Untersuchungen steht.



Es handelt sich dabei um die sog. Speichelkörperchen, die als identisch mit den durchgewanderten Lymphocyten angesehen werden, wie es auch Stöhr selbst getan hat. Diese Anschauung bedarf einer Revision. Laquer hat nämlich einwandfrei, vor allem durch die positive Oxydasereaktion in den Speichelkörperchen, die leukocytäre Natur dieser Zellen nachgewiesen und damit den Beweis erbracht, daß dieselben mit den durchgewanderten Lymphocyten nichts zu tun haben. Daß es sich bei der Durchwanderung tatsächlich nur um Lymphocyten, nicht aber um Leukocyten handelt, die vielleicht durch die Fixierung und dadurch entstandene Schrumpfung und dunklere Kernfärbung als solche imponieren könnten, ist leicht durch die Anstellung der Oxydasereaktion nachzuweisen. An Präparaten, in denen eine reichliche Durchwanderung von Zellen durch das Epithel zu beobachten ist, ergibt diese Reaktion ein vollkommen negatives Resultat.

Wir können demnach die zweite Frage dahin beantworten, daß eine Durchwanderung von Plasmazellen durch das Epithel des lymphatischen Gewebes unter normalen Verhältnissen nicht stattfindet.

III. Die dritte Frage ist durch die kurze Beschreibung, die ich vom Epithel der in Betracht kommenden Stellen gegeben habe, eigentlich bereits in bejahendem Sinne beantwortet. Schon bei der Färbung mit Hämatoxylin, noch besser mit Eisenhämatoxylinfärbung nach Heidenhain und mit der Safraninfärbung nach Fixierung in Flemmingschem Säuregemisch konnten Mitosen im Epithel nachgewiesen werden. Es zeigten sich dabei alle Übergänge vom ruhenden Kern zur vollendeten Teilung, vorzugsweise in den tieferen Schichten des Epithels, wobei eine Zunahme der Mitosen über dem umschriebenen, lymphatischen Gewebe gegenüber den diffusen Infiltraten zu bemerken war. Dieser Zusammenhang scheint mir für eine Beeinflussung des Epithels durch die Funktion des lymphatischen Gewebes (Zelldurchwanderung, Säftestrom) zu sprechen, indem durch diese Umstände ein Reiz zur Vermehrung und entsprechend vermehrter Abstoßung der Zellen gegeben erscheint; doch glaube ich mich damit nicht der Ansicht Görkes zu nähern, der sich dahin äußert, daß es durch die Nähe des adenoiden Gewebes und seine Funktion zu einer Verdickung des Epithels kommt, sondern glaube in der gesteigerten mitotischen Tätigkeit nur eine erhöhte Regeneration des Epithels ohne besondere formative Wirkung zu erblicken.

Unsere dritte Frage läßt sich also dahin beantworten, daß im Epithel des lymphatischen Rachenringes unter normalen Verhältnissen reichlich Mitosen vorkommen.

IV. Anlaß zu dieser Fragestellung gab die Originalarbeit Stöhrs, in der sich außer einer ausführlichen Beschreibung auch zahlreiche Abbildungen von Teilungsformen an den durchwandernden Zellen



finden; andererseits erwähnt derselbe Autor, daß er Mitosen in den Epithelzellen nicht beobachten konnte. Schridde hat zwar über Mitosen im Epithel berichtet, jedoch daraus keine Folgerungen in bezug auf die Angaben Stöhrs gezogen. Ich habe nun gerade diese Frage einer eingehenden Untersuchung unterzogen und kann aus meinen Beobachtungen den Schluß ziehen, daß Teilungen an den durchwandernden Lymphocyten nicht vorkommen, und daß die Mitosen, die Stöhr gesehen hat, doch aller Wahrscheinlichkeit nach Teilungen des Epithels waren. Ich führe zum Beweise dafür an, daß ich an allen sich teilenden Zellen einen breiten Protoplasmasaum nachweisen konnte, ferner bei einer großen Zahl derselben Intercellularbrücken. Außerdem lagen alle Zellen, die ich in Mitose beobachten konnte, genau dem Epithel eingefügt, wie Bausteine eines Mosaiks, während die durchwandernden Lymphocyten, wie auch Stöhr angibt, sich zwischen den Epithelien durchzwängen und oft ihre Gestalt den intercellulären Saftspalten anpassen. Ich konnte demnach ausschließen, daß die beobachteten Mitosen an durchwandernden Lymphocyten vor sich gingen. Bei der genaueren Untersuchung des Epithels haben sich nun Einzelheiten ergeben, die mich anfänglich glauben ließen, daß es sich nicht um Mitosen in Epithelzellen, sondern um Teilungen von Plasmazellen handle, für deren Wanderungsfähigkeit ja Schridde eingetreten ist. Und zwar war es da die starke Basophilie, die außerordentlich intensive Färbbarkeit dieser Zellen mit Pyronin, die mich dazu verleitete. Wenn es sich teilende Plasmazellen gibt, so bleibt für diese von allen Kriterien nur die starke Basophilie des Protoplasmas zurück, da die typische Kernstruktur bei der Teilung verlorengehen muß und der perinucleäre Hof ebenfalls nicht darstellbar sein dürfte. Es war nun meine Aufgabe nachzuweisen, daß es sich tatsächlich um sich teilende Epithelien handle und daß die Ähnlichkeit mit Plasmazellen nur eine rein äußerliche sein könne. Ich will ausdrücklich den Befund von Intercellularbrücken nicht als Beweis heranziehen, da der Nachweis derselben nicht an allen diesen Zellen mit derselben Deutlichkeit gelang. Viel mehr beweisend schien mir der Umstand zu sein, daß ich einerseits bei anderen Färbemethoden sichere Teilungsformen des Epithels nachweisen konnte, bei Färbung mit Pyronin jedoch andererseits alle Zellen mit Mitosen das stark pyroninophile Protoplasma aufwiesen. Als sicherster Beweis aber schien mir der Befund von solchen Zellen im Epithel der Haut und Schleimhaut an Stellen, wo an eine Durchwanderung von Plasmazellen nicht gedacht werden konnte, da sich solche weder im Corium noch in der Gegend der Subcutis fanden.

Da dieses Verhalten der sich teilenden Epithelzelle meines Wissens nirgends ausdrücklich hervorgehoben erscheint, will ich auf diese Eigentümlichkeit etwas näher eingehen. Unna hat bei seinen histochemischen



Studien über das Epithel der Haut für die stark basophile Substanz, die dem Granoplasma der Zellen entspricht, den Namen Cytose vorgeschlagen und als Charakteristicum dieser Substanz die intensive Bläuung mit Rongalitweiß angegeben. Da Unna mit Gefrierschnitten arbeitete, war es für uns nicht ohne weiteres feststehend, daß die im fixierten Präparat sich mit Pyronin intensiv färbende Substanz tatsächlich der sog. Cytose entspricht. Da uns Rongalitweiß nicht zur Verfügung stand, haben wir eine ebenfalls von Unna angegebene Lösung von Methylenblau 0,2, Hyraldit C extra 0,4, 25% Salzsäure 4 Tropfen, Wasser 10 ccm angewandt, und zwar nach derselben Vorschrift, wie sie für Rongalitweißlösung besteht (Schmorl, Untersuchungsmethoden, VIII. Auflage, S. 136).

Bei guter Fixierung ist die pyroninophile Substanz im Plattenepithel auch der Schleimhaut leicht darstellbar und zeigt eine ganz charakteristische Verteilung im Protoplasma der Zellen. Sie findet sich nämlich in dem der Oberfläche abgewandten Zipfel der Zelle, und zwar in Form eines Dreieckes angeordnet, dessen Basis parallel zur Oberfläche verläuft und dessen Spitze, entsprechend der Form des Plattenepithels, gegen die Submucosa zugewendet ist. Da dieselbe im fixierten Präparat sowohl durch Pyroninmethylgrün als auch durch Hyraldit in ihrer, eben geschilderten Anordnung deutlich darstellbar ist, erscheint mir die Identität zwischen pyroninophiler Substanz und Cytose erbracht.

Ehrmann hat Ähnliches besonders beim Condyloma latum beobachtet und sich dieses Verhalten der stark basophile Substanz durch die verschiedene Verteilung des Wassers in der Zelle erklärt, wobei jedoch nicht klar zum Ausdrucke gebracht wird, ob dieselbe auch an der lebenden Zelle zu beobachten ist oder als ein Kunstprodukt angesehen werden muß. Das Naheliegendste wäre, diese typische Verteilung auf eine Senkung der schwereren Teile des Protoplasmas zurückzuführen. Diese Auffassung ist jedoch leicht zu widerlegen. Es findet sich nämlich diese Anordnung, Lagerung im proximalen, nicht tiefsten Teile des Protoplasmas auch an den Epithelien der Einsenkungen, wo dieselben gegenüber der Oberfläche um neunzig Grad gedreht erscheinen.

Wir haben nun versucht, diese Verhältnisse durch einige Versuche aufzuklären, wobei wir immer nebeneinander Pyroninmethylgrün- und Hyralditfärbung anwandten. Zuerst wurden Gefrierschnitte vom Zungengrund in destilliertem Wasser aufgefangen und gefärbt. Die typische Anordnung wurde in diesem Falle nicht beobachtet, sondern das Protoplasma färbte sich gleichmäßig rot, resp. blau. Ebenso verhielten sich Gefrierschnitte vorher in Formalin fixierter Gewebsstücke. Weiters wurde eine Stückfärbung vor dem Gefrieren versucht. Doch



mußte zur Erzielung einer Durchfärbung das Stück längere Zeit in Hyraldit belassen werden, wodurch ein nachträgliches Schneiden, anscheinend infolge von Quellung nicht mehr möglich war. Wir sehen aus diesen Versuchen, daß die eingangs geschilderte Verteilung nur bei in Alkohol fixierten Paraffinschnitten zu beobachten war und sind daher gezwungen, dieselbe als ein Kunstprodukt aufzufassen; aber nicht durch die Schwere dieser Teilchen kommt die Verteilung zustande, sondern es scheinen dabei Fällungsreaktionen des eindringenden Alkohols eine Rolle zu spielen, wodurch auch die Ansammlung der pyroninophilen Substanz nicht in dem tiefsten, sondern in dem der Oberfläche abgekehrten Teil der Zelle durch Eindringen des Alkohols von dorther erklärt erscheint.

Bei den Epithelzellen im Teilungszustande ist nun diese Anordnung verlassen und die pyroninophilen Granula sind in zwei mit der Basis am Kern anliegenden Dreiecken angeordnet. Es macht außerdem den Eindruck, daß die Cytose in diesen Zellen vermehrt sei, was wir aus der bedeutend intensiveren Färbung entnehmen, ein Umstand, der ja auch zur anfänglichen Verwechslung mit Plasmazellen Anlaß gegeben hat. In dieser Richtung hat Unna bereits ähnliche Beobachtungen bei seinen Untersuchungen am Epithel der Haut gemacht und bei Färbung mit Rongalitweiß gefunden, daß Kerne und umgebendes Protoplasma sich um so intensiver bläuen, je größer die mitotische Tätigkeit der Kerne ist. Es ist ganz klar, daß der Kern, der selbst zwar ein Sauerstoffbildner ist, im Zustande der Teilung, als seiner höchsten Arbeitsleistung, möglichst viel fertigen Sauerstoff benötigt. Erhöht wird dieses Bedürfnis vielleicht noch durch die der mitotischen Teilung vorausgehende Ausstoßung des Nucleolus, der ebenso wie die Cytose für das Protoplasma ein Sauerstoffreservoir für den Kern darstellt. Ich glaube demnach die Anhäufung von Cytose im Protoplasma der sich teilenden Zelle als Hyperfunktion auffassen zu können, wobei ich nach meinen früheren Ausführungen weniger auf die Verteilung als vielmehr auf die quantitativen Verhältnisse der Cytose im Protoplasma Gewicht legen muß.

Wenn wir zum Schlusse noch einmal die Ergebnisse unserer Untersuchung zusammenfassen, so können wir die eingangs gestellten Fragen folgendermaßen beantworten, wobei noch einmal betont werden muß, daß sich die Ergebnisse unserer Untersuchungen, die an Zungengrundpräparaten ausgeführt wurden, zwar für alle Teile des Waldeyerschen Rachenringes anwenden lassen, jedoch nur für normale Verhältnisse:

I. Das Vorkommen von Plasmazellen auch in großer Zahl im lymphatischen Gewebe des Rachenringes ist ein physiologisches.

II. Eine Durchwanderung von Plasmazellen kommt nicht vor.



III. Mitosen im Epithel, besonders im Bereiche der Fossulae tonsillares, sind in großer Zahl nachzuweisen.

IV. An den durchwandernden Lymphocyten finden sich keine Teilungsvorgänge.

Literatur.

Stöhr, Über Mandeln und Talgdrüsen. Virchows Arch. **97**. 1884. — Goerke, Kritisches zur Physiologie der Tonsille. Arch. f. Laryng. **19**. 1907. — Laquer, Frankf. Zeitschr. f. Pathol. **11**. — Levinstein, Über Fossulae tonsillares, Noduli sympathici, Tonsillen. Arch. f. Laryng. **22**. 1909. — Schridde, Über Wanderungsfähigkeit der Plasmazellen. Verhdlg. d. pathol. Gesellsch. X. 1906. — Henke, Neue experimentelle Feststellungen über die physiologische Bedeutung der Tonsille. Arch. f. Laryng. **28**. 1914. — Unna, Tatsachen über die Reduktionsorte und Sauerstofforte des tierischen Gewebes. Berl. klin. Wochenschr. **50**. 1913. — Unna, Zur Chemie der Zelle II u. III. Ebenda.



Über Bindegewebsdegeneration.

Von
Prof. **C. Kreibich.**

(Aus der Deutschen Dermatologischen Klinik in Prag.)

Mit 3 Textabbildungen.

In seiner Histopathologie der Hauterkrankungen (1894) entwickelt Unna auf Grund geistreicher Färbungen seine Ansichten über die verschiedenen Arten der Bindegewebsdegeneration in der Haut. Nach ihm geht sowohl das Elastin wie das Kollagen bestimmte Degenerationen ein, so daß unter Hinzuzählung der Grundsubstanz folgende Bindegewebsprodukte in der Haut vorkommen können: 1. Elastin, 2. Elacin, d. i. basophiles Elastin, 3. Kollagen, 4. basophiles Kollagen, 5. Kolloid, das nach Unna aus Elastin und Kollagen hervorgehen kann, 6. Kollacin, eine Substanz, die durch Umprägung des Kollagens durch Elacin entsteht und die Formen des Kollagens mit der Tinktion des Elacins vereinigt; 7. Kollastin, d. i. Elastin, das in degeneriertes Kollagen eingeschlossen ist. Zu den Formen, wie sie Unna aufstellt, wäre noch hinzuzufügen: 8. die lipoide Degeneration des Elastins, Elacins und Kolloids, wie ich sie in diesem Archiv **114** beschrieben habe, die die Gelbfärbung der Wetterhaut verursacht, einhergeht mit einer Umwandlung der elastischen Substanz zu breiten, fibrillär gestreiften Bändern und auch zur zentralen lipoiden Degeneration der Kolloidschollen führt. Es ist aus obigem ersichtlich, daß die Materie kompliziert und schwierig ist.

Die Schwierigkeit gipfelt in der Frage nach der Herkunft des Kolloids, i. e. stammt das Kolloid nur vom Elastin, wie dies Martin B. Schmidt (Virchows Archiv **125**) und Reizenstein (Monatsschr. f. Derm. **18**) für die senile Haut beschrieben haben, oder geht Kolloid, wie dies Unna behauptet, auch aus Kollagen hervor?

Als Untersuchungsmaterial dienten Carcinome alter Leute, besonders ein Fall von netzartigem Ulcus rodens, bei dem sich reichlich kolloide Degeneration, z. T. mit schleimiger Erweichung, fand, ferner Pseudoxanthoma elasticum, Atrophie nach Erythema perstans faciei usw. Im Verlaufe der Untersuchungen wurden opak weiße harte Knötchen herangezogen, die Sobotka bei sich nach intracutaner Injektion irgendeiner gefäßverengenden Substanz (Adrenalin?) ent-



stehen sah und die er mir in entgegenkommender Weise zur Verfügung stellte; weiters wurden Ovarien älterer Frauen untersucht. Neben histologischen Färbemethoden wurden verwendet die seitliche Beleuchtung im Dunkelfeld und die Untersuchung im polarisierten Licht. Die Beobachtung im Dunkelfeld verwendeten ich und Richard Fischl bei der Untersuchung des Prostatasekretes und fanden, daß die hyalinen ungefärbten Körperchen dabei als schwarze Schatten erscheinen; später benutzte ich das Dunkelfeld für die Schnittuntersuchung und fand, daß kolloide Blöcke in senilen Warzen als dunkle Flecke erscheinen. Mit Rücksicht darauf, daß die Blöcke sich mit Jodgrün zartrötlich, mit Lugol braungelb färbten, glaubte ich damals Amyloid vor mir zu haben. Wie ich heute annehme, reichen obige beide Reaktionen für die Trennung von Kolloid und Amyloid in der Haut nicht aus, die Blöcke in senilen Warzen sind aller Wahrscheinlichkeit nach nicht Amyloid, sondern Kolloid. Daß Kolloid (ebenso wie Amyloid) im Dunkelfeld schwarz erscheint, beruht auf seiner physikalischen Eigenschaft, eine homogene Masse zu sein. Diese Eigenschaft geht auch bei der Alkoholfixation nicht verloren, es tritt im Kolloid keinerlei Faserung mehr auf, Kolloid erscheint deshalb auch im Paraffinschnitt im Dunkelfeld dunkelgrau bis schwarz, schöner und deutlicher, wenn der Paraffinschnitt oder Formalinschnitt in Wasser oder Glycerin statt in Balsam untersucht wird. Das gleiche ist der Fall, wenn man das Dunkelfeld in der Art improvisiert, daß man zwecks seitlicher Beleuchtung die Irisblende so weit seitlich verschiebt, daß das Feld dunkel, der Schnitt selbst leuchtend weiß erscheint, ähnlich wie die Kerne erscheinen dann kolloide Teile dunkel. Der Kontrast wird um so stärker, je stärker die Beleuchtung ist (wie z. B. beim Dunkelfeld mit Bogenlampe). Hier ist dann der Kolloidschatten noch von einem leuchtenden Saum umgeben; eine Ausnahmeerscheinung wird später erwähnt werden.

Von färberischen Methoden gibt über die Herkunft des Kolloids die beste Auskunft die Elastinfärbung, u. zw. zunächst mit saurem Orcein. Neben den Elastinfasern sieht man Tropfen oder Schollen, die in ihrer Totalität dunkelbraun gefärbt sind, allerdings etwas weniger intensiv als die Fasern selbst. Dabei ist aber nach der Färbung ihr Hervorgehen aus dem Elastin vollkommen einwandfrei schon dadurch festzustellen, daß Elastinfasern in den Tropfen oder Schollen endigen. Sie lassen durchfallendes Licht hindurchgehen, erscheinen bei seitlicher Beleuchtung dunkel und geben alle Färbungen des Kolloids, es sind kleinste Kolloidschollen, die aus dem Elastin hervorgehen; man findet sie in scheinbar normaler Haut an insolierten Stellen, nach Erythema perstans, beim Pseudoxanthom usw. Neue Bilder ergab der oben erwähnte Fall von Ulcus rodens mit reichlichem Kolloid. Nach saurem



Orcein zeigten zahlreiche Kolloidschollen in der Mitte eine Elastinfaser. Am Querschnitt war die zentrale, dunkelgefärbte Faser von einer homogenen, nur wenig gefärbten Masse umgeben, am Längsschnitt sieht man das schwach gefärbte Kolloid zu beiden Seiten mit der Faser ziehen. Anfangs ist das Kolloidband schmal, um andere Fasern kann es aber auch bereits sehr breit sein. Bei neutralem Orcein färbt sich auch das Kolloidband bräunlich mit, so daß der ganze Block deutlich hervortritt. Gegen den Einwand, daß eine Elastinfaser an das Kolloid nur angelegt sei, spricht der Querschnitt und die Tatsache, daß in großen Blöcken das Elastin vom Kolloid aufgezehrt wird, i. e. daß das Elastin ins Kolloid übergeht. Die Elastinfaser wird immer dünner, undeutlicher in ihrer Färbung, bis zuletzt nur noch ein stärker lichtbrechender Streifen oder Punkt die Stelle verrät, wo sie war. So enthalten gewöhnlich die größten, z. T. konfluierten Kolloidnester kein Elastin mehr, aber auch kleine Blöcke weisen an manchen Stellen keinen Elastinkern mehr auf. Da aber an anderen Partien sehr große Kolloidschollenden Elastinkern besitzen, so ist man berechtigt, für das gesamte Kolloid obigen Entstehungsvorgang anzunehmen (vgl. Abb. 1). Die lipoide Degeneration im Zentrum des Kolloids mag an dem Verschwinden des Elastinkerns mitbeteiligt sein. Daß die zarte Elastinfaser zu so großen Kolloidblöcken führen kann, wird erklärlich, wenn man sieht, welche Ausbreitung, Vermehrung oder Aufquellung das Elastin eingeht in dem Moment, wo es zu basophilem Elacin wird. Als solches kann es in breiter Masse die ganze Cutis oft bis zur Haarwurzel erfüllen. Diese Masse ist nicht homogen, es handelt sich also nicht um Kolloid, man erkennt in ihr das Konvolut dicker, gequollener Fasern, die fibrilläre Auflockerung zeigen; kleine Lücken zeigen das extrahierte Lipoid an. Es handelt sich um basophiles Elastin, also Elacin, das Orcein annimmt, sich aber auch mit basischen Farben, besonders Methylenblau, färbt. Es färbt sich weiter intensiv mit Carbolfuchsin, Safranin, nimmt wie Kolloid aus van Gieson den gelben Farbenton an, ohne Kolloid zu sein. Die Substanz ist recht verbreitet, findet sich fast bei allen Gesichtskrebsen, aber auch bei Lupus faciei. Sie ist identisch mit dem orceinophilen Bindegewebe, das Hans Rabl beschrieben hat. Sie geht ausschließlich aus dem Elastin und nicht aus dem Kollagen hervor, so daß Unnas Bezeichnung als Elacin als treffende bezeichnet werden muß. In ähnlicher Weise, wie das Kolloid sich bei neutralem Orcein neben der Elastinfaser braun entfärbt, kann man mit anderen Farben Kontrastfärbungen erzielen, wobei nach Orcein die Elastinfaser braun bleibt, das Kolloid herum mit Methylenblau blau, nach alkalischem Rongalitweiß hellblau, nach van Gieson gelb bis rot gefärbt ist. Da sich das eine Mal breite Herde von Elacin finden, die die Cutis erfüllen, das andere Mal breite Kolloidblöcke, in welchen nur noch Reste des Elastins



vorhanden sind, läßt sich aus obigem zusammenfassend sagen: **Kolloid entsteht aus Elastin und auf Kosten des Elastins**[1]).

Viel schwieriger zu beantworten ist die Frage: „Geht Kolloid auch aus Kollagen hervor?" Färbt man Schnitte im Paraffin auf schwacher van Gieson-Lösung, so färbt sich Kolloid zunächst gelb, später rötlichgelb und endlich bei sehr protrahierter Färbung rot. So liegen dann die Kolloidblöcke zwischen oder scheinbar in der Fortsetzung der ebenfalls intensiv roten Kollagenbündel. Da nach Überfärbung die fibrilläre Struktur des Kollagens schlecht zu erkennen ist, hat es den Anschein, als ob homogenes Kollagen in homogenes Kolloid übergehen würde.

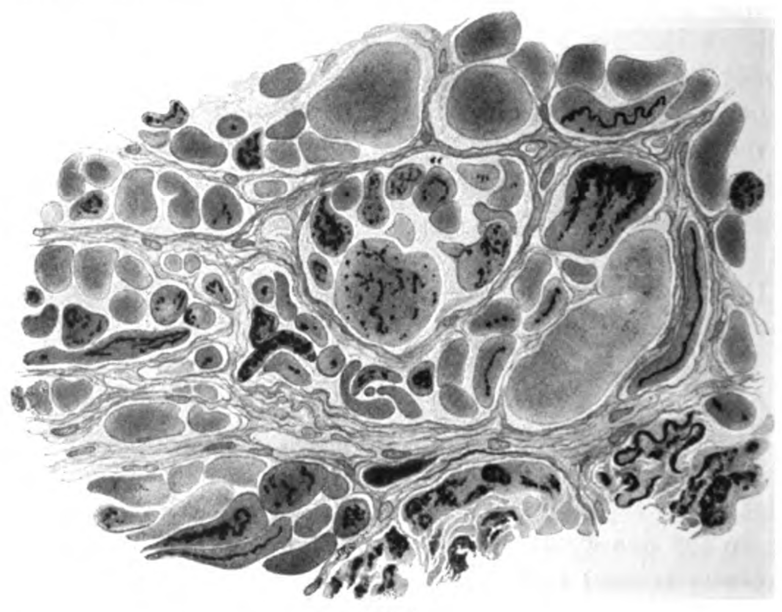


Abb. 1.

Ähnlich ist der Eindruck nach neutralem Orcein ohne Säuredifferenzierung, Kolloidschollen ohne Elastinkern und zerschnittenes Kollagen sind auf den gleichen Farbenton gestimmt. Dazu kommt weiter der Umstand, daß Kollagen das Kolloid umlagert, sich zwischen die konfluierten Blöcke schiebt, im Schnitt auch auf das Kolloid zu lagern kommt und bei van Gieson etwas Säurefuchsin an das Kolloid abgibt. Es ist dies besonders in Herden der Fall, die vom Rand schleimig erweichen. Genauere Färbung läßt zwar meistens die Grenzen zwischen Kollagen und Kolloid erkennen, aber schwierig ist die Entscheidung immerhin. Hier erweist sich bis zu einem gewissen Grade unterstützend die Eigenschaft des Kollagens, in polarisiertem Licht doppelt zu brechen. Von dieser Eigenschaft kann man sich leicht in der

[1]) Elastin als Grundsubstanz genommen, ohne Rücksicht darauf, ob es vorher zu basophilem Elacin wird.

Cutis oder noch schöner in der Cornea überzeugen, am besten, wenn man nach Entfernung des Paraffins die Schnitte in Wasser untersucht. Hier sieht man, wie ein Teil der gewellten Faser leuchtet, der andere

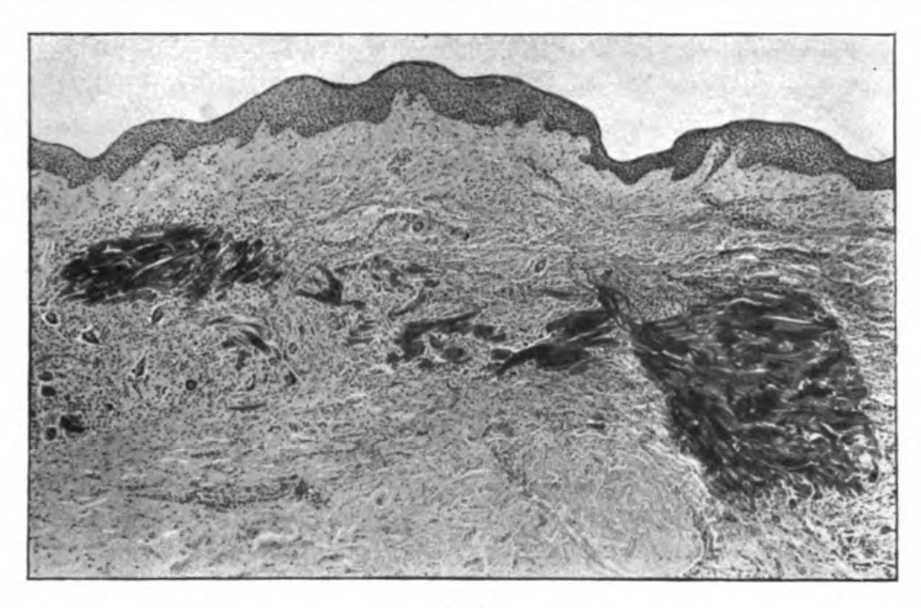


Abb. 2.

dunkel ist, bei Drehung des Analysators ersterer dunkel wird und der letztere aufleuchtet, oder wie nach Einlegen der Glimmerplatte ein Teil der Faser gelb, der andere blau resp. nach Drehung des Analy-

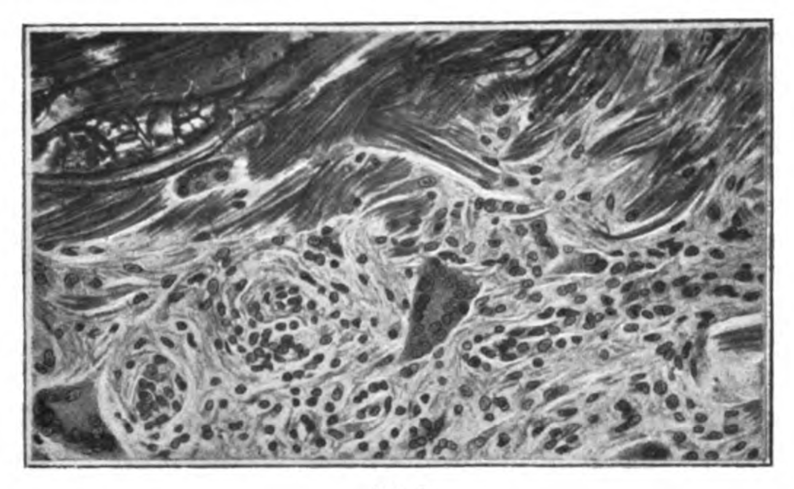


Abb. 3.

sators blau und gelb wird. Bei van Gieson-Präparaten ist die Eigenschaft auch sehr schön an Schnitten im Balsam zu sehen. So richtig brauchbar ist dieses Phänomen eigentlich nur dann, wenn es an die Faser gebunden ist. Schon nach Einlegen des Polarisators zeigen scheinbar homogene

Kollagenstücke fibrilläre Struktur, abgesehen davon, daß sie gerade, abgeschrägt usw. und nicht rund und gewellt begrenzt sind wie Kolloid. Mit dem Analysator zeigen günstig gestellte Kollagenfasern deutlich Doppelbrechung, und man erkennt so, daß der Kolloidblock oft von einer Kollagenfaser begrenzt ist. Einschränkend ist hierzu zu sagen, daß ab und zu auch auf dem Kolloidblock, ja auch auf Epithelherden, feine, anscheinend aus Doppelbrechung stammende, lichte Linien vorkommen. Die Entscheidung, woher dieselben stammen, ist schwierig, es könnte an den Messerschnitt durch das gehärtete Gewebe gedacht werden. Dieses Vorkommnis ist der Grund, warum die Doppelbrechung nur diagnostisch verwertbar erscheint, wenn sie durch eine echte Kollagenfaser bedingt ist. Ähnlich wie nach Einlegen des Polarisators sieht man auch bei sehr enger Blende scheinbar homogene Kollagenfaser sich fibrillär auflösen, das gleiche ist der Fall bei guten Färbungen nach van Gieson oder nach Mallory. Dazu kommt weiter: Wir haben oben auseinandergesetzt, daß das Kolloid aus dem Elastin nicht etwa in der Art entsteht, daß die Faser sich verbreitert und dann homogen wird, sondern, daß um die Faser das Kolloid als neue Substanz auftritt. Etwas Ähnliches konnte bei dem hauptsächlichen Untersuchungsobjekt an dem Ulcus rodens mit reichlichem Kolloid am Kollagen nicht beobachtet werden. Um diese Beobachtung zu stützen, mußten noch andere Objekte herangezogen werden, in welchen Kollagen schwere Degeneration eingeht. Dies war der Fall bei den opak weißen Knötchen nach intracutaner Injektion einer gefäßverengenden Flüssigkeit (Adrenalin?). Im Zentrum dieser Knötchen fand sich von Fremdkörperriesenzellen umgeben schwer degeneriertes Kollagen. Das Elastin war unverändert, das Kollagen war ausgesprochen basophil, färbte sich intensiv mit Hämatoxylin, nahm Säurefuchsin schwer an, dabei waren die Bündel im Schnitt nach Art einer zerbrochenen Fensterscheibe zerfallen, durch Zwischenräume getrennt, stark lichtbrechend. Trotzdem waren aber die Konturen dieser Kollagenschollen nirgends abgerundet, sondern gerade, abgeschrägt oder splitterig scharf, dabei war auch hier noch die fibrilläre Struktur zu erkennen, und es war Doppelbrechung vorhanden, wenn auch weniger deutlich wie in dem umgebenden normalen Kollagen (vgl. Abb. 2 u. 3). Diese Kollagenschollen verhielten sich sowohl im Aussehen wie auch in der Färbung vom Kolloid vollkommen verschieden. Hier war kein Sekret um die Faser, sondern die Faser selbst war in ihrer Totalität degeneriert. Bei seitlicher Beleuchtung und im Dunkelfeld leuchten im Hämotoxylinschnitt die Splitter wie blaugefärbtes Glas intensiv aus dem dunkeln Feld heraus. Daß die Degeneration eine schwere war, ergibt die Tatsache, daß die Schollen als Fremdkörper wirkten. Mit Rücksicht darauf, daß auch bei dieser schweren Degeneration noch die fibrilläre Struktur erhalten war,



erscheint es mir überhaupt zweifelhaft, ob eine fertige Kollagenfaser vollkommen homogen werden kann (sklerotisches Bindegewebe?), denn auch der schleimigen Degeneration sieht man eine fibrilläre Auflockerung vorausgehen. Würde man homogenisiertes Kollagen als Hyalin bezeichnen, so wäre sein Hervorgehen aus alten Fasern noch zu beweisen. Das was man sonst Hyalin nennt, ist neugebildete Substanz. Diese kann anscheinend in homogener Form auftreten, so in dem schmalen Band, das sich gegen das Corpus atreticum des Ovariums vorschiebt, oder in der restierenden Glashaut vom Corpus albicans; gute Färbungen zeigen aber auch hier, daß ersteres fibrilläre Struktur nach sich zieht, während Schiefschnitte durch die Glashaut bereits in einiger Entfernung von ihr fibrillären Aufbau ergeben. So verbleiben nur in hyalin degenerierten Gefäßen Netze hyaliner Substanz, deren Anteile dicker als die gewöhnlichen Fasern sind und homogen erscheinen. Denn auch das Corpus fibrosum des Ovariums besteht aus einem Konvolut feinster Fasern. Die einfache Färbung nach van Gieson zeigt, daß die Substanz, die wir Hyalin nennen, auch dort, wo sie wirklich homogen zu sein scheint, etwas vom Kolloid ganz Verschiedenes ist. Denn Hyalin nimmt im Gegensatz zu Kolloid aus der Lösung intensiv Säurefuchsin an und zeigt Doppelbrechung. Dadurch erweist sich Hyalin dem Kollagen artverwandt, und wir hätten an obigem Material konstatiert: Kollagen, basophiles Kollagen (einschließlich der oben beschriebenen brüchigen Form) und Hyalin als neugebildete, dem Kollagen artverwandte Substanz, während Elastin in Elacin, eventuell in Kolloid übergeht. Eine gewisse färberische Annäherung der beiden Gewebsarten ist dadurch gegeben, daß beide basophil werden, eine direkte Umprägung der einen Gewebsart durch die andere (Kollacin und Kollastin) haben wir in obigem Material nicht gefunden. Da wir Myxödem nicht untersucht haben, muß die prinzipielle Frage, ob eine Gewebsumprägung durch färberische Methoden allein entschieden werden kann, unbeantwortet bleiben.



Über Naevuscarcinom.

Von

Prof. Dr. **C. Kreibich.**

(Aus der Deutschen Dermatologischen Klinik in Prag.)

Mit 1 Textabbildung.

Ein etwa 50jähriger, kräftiger Mann weist in der rechten Achselhöhle einen ca. nußgroßen Lymphdrüsentumor auf. 6 cm über der rechten Mamilla findet sich ein kindhandtellergroßer, flacher, pigmentierter Naevus. „Das Muttermal war immer dunkel; vielleicht, daß es in der letzten Zeit etwas dunkler geworden ist.“ Erst die Geschwulst in der Achselhöhle veranlaßte den Pat., den Arzt aufzusuchen. Tatsächlich zeigt der Naevus keine, in dem gewöhnlichen Sinne als geschwulstartig zu bezeichnende Veränderung; man greift nirgends ein Tiefenwachstum, sieht nirgends eine knötchenartige Veränderung. Der Tumor ist mit der Haut verschieblich, fältelt sich bei seitlicher Kompression und zeigt die tieferen Hautfurchen erhalten, also fast normales Relief. Erst die genauere Untersuchung ergibt einige Veränderungen, die mit einem einfach pigmentierten Naevus nicht vollkommen übereinstimmen. Hierher wäre die intensiv dunkelsepiabraune Farbe und die Tatsache zu rechnen, daß dieselbe im Bereich des Naevus gleichsam in verschiedener Intensität aufgetreten war. Nun findet man zwar pigmentierte Naevi von gleich dunkler Farbe, bei welchen ebenfalls die Farbe nicht gleichmäßig verteilt ist. Während aber hier häufiger die Farbe gegen die Mitte zu dunkler wird, war dieser Naevus besonders am Rande schwarzbraun und gegen die Mitte zu breitete sich zwischen die dunkleren Stellen ein blasseres Netzwerk einer anscheinend atrophischen Haut aus. Durch den Kontrast der Farbe traten die dunkleren Partien noch schärfer hervor und eine sehr genaue Untersuchung ergab jetzt auch, daß in diesen Stellen die feineren Furchen verlorengegangen waren, wodurch eine Verbreiterung des Reliefs eintrat, die vielleicht auch mit einer gewissen Erhöhung der schwarzbraunen Felder einherging. Die Oberfläche etwas glänzend, sonst nirgends schuppend, erodiert, nässend oder sonst irgendwie auffallend verändert.

Diagnose: Melanotisches Naevuscarcinom. Die Operation ergab einen melanotischen Lymphdrüsentumor in der Achselhöhle. Der Naevus selbst wurde in seiner ganzen Ausdehnung histologisch untersucht.

Makroskopisch zeigte die Haut am Durchschnitt nach außen eine dünne, dunkle Linie; sie ist am Rande etwas breiter, wird gegen die Mitte zu dünner, verschwindet, um wieder aufzutauchen und sich wieder zu verbreitern. Nirgends geht von der Linie ein dunkler Fortsatz in die Tiefe. Dabei nimmt der dunkle Streifen nur einen geringen Bruchteil des Querschnittes ein. Die Cutis propria überragt ihn mehrfach an Breite, noch mehr die Subcutis. Das Bild ist das gleiche auf allen Schnitten, gleichgültig, wie sie durch den Naevus geführt sind. Das gleiche zeigt das Demonstrationsmikroskop, und hier sieht man auch schon, daß



der eigentlich krankhafte Prozeß sich in der Epidermis abspielt, daß der pigmentierte Streifen noch dünner wäre, wenn man die Cutisveränderungen davon abzieht. Aber selbst mit der intensiveren Cutisreaktion zusammen greift die Veränderung an Breite fast nirgends über die Subpapillargegend in die Cutis propria hinaus. Dabei ist zu erwähnen, daß sich die Epidermisveränderung nicht etwa auf eine oder die andere Stelle des Naevus beschränkt, sondern der Naevus ist im ganzen entartet und die Veränderungen sind die gleichen, ob man von der normalen Haut ausgehend gegen die Naevusmitte von rechts, links, oben oder unten zu geht.

Verfolgt man einen solchen Schnitt, so laufen folgende Veränderungen ab. In scharfer Grenze gegen die normale Haut treten zwischen den Basalzellen Zellen auf, die ich bei früherer Gelegenheit als Melanoblasten beschrieben habe. (Dieses Archiv **118**, 836 u. ff.) Die Basalzelle verliert ihre Faserung, löst sich durch Retraktion von der Umgebung ab; es treten Hohlräume um sie auf; sie zeigt Acantholyse. Hat die Zelle Platz, so nimmt sie runde Form an und wird bedeutend größer als die umgebenden Zellen. Sie kann aber auch die lange dendritisch verzweigte Form annehmen. Im Protoplasma tritt doppelbrechendes, krystallinisches Lipoid und melanotisches Pigment auf. Mehr nach innen wird die Zahl dieser Zellen rasch größer. Manchmal setzt die Veränderung in einem Retezapfen ein. Indem dessen Zellen obige Veränderung erleiden, wird er etwas verlängert und verbreitert; er bekommt einen Aufsatz, der durch Retraktion (Härtung) scheinbar separiert ist, tatsächlich aber mit ihm zusammenhängt. Gegen die Mitte zu zeigen nun alle Retezapfen diese Veränderung, manche fließen scheinbar zu einem breiten Zapfen zusammen oder die Zapfen wachsen seitlich zusammen. Dabei ist durch die neue Zellbeschaffenheit die Cutisepidermisgrenze etwas aufgefranst, zerklüftet und in Unordnung gekommen, wobei aber noch immer die Wellenlinie erhalten ist. Ein-

Atrophische Narbe (innen).

Tumor.

Normale Haut (außen).

zelne abgerundete Melanoblasten sind in die höheren Lagen des Epithels hinaufgedrungen und liegen hier zwischen Retezellen, die ihre normale Form beibehalten haben, obwohl die Basalzellen in Melanoblasten umgewandelt sind. Die Melanoblasten enthalten Lipoid und gelblichbraunes Pigment; auch die übrigen Retezellen sind stark pigmentiert und Pigment geht in die parakeratotische Hornschicht über. Diese Veränderung erstreckt sich manchmal auf eine Breite von 10 Retezapfen, öfter auf 30 und mehr.

Dann folgt gegen die Mitte zu eine Zone, wo anscheinend sich einige Melanoblasten aus dem Epithelverband losgelöst haben, abgetropft sind und im Cutisinfiltrat liegen. Noch weiter gegen die Mitte zu hört die Epithelveränderung auf, es zieht ein Epithel über die Cutis, das verdünnt ist, dessen Basalzellen wieder normal sind, das atrophisch erscheint. In dieser Partie ist ab und zu ein umschriebenes Cutisinfiltrat anzutreffen, das in der Mitte einen oder mehrere abgetropfte Melanoblasten enthält, worauf wieder atrophisches Epithel einsetzt, bis am entgegengesetzten Rande des Naevus wieder in gleicher Weise die oben beschriebene melanotische Degeneration des Epithels einsetzt.

Parallel mit den Epithelveränderungen gehen in der Cutis typische Veränderungen. Dort, wo die Epitheldegeneration beginnt, findet sich ein dichtes Rundzelleninfitlrat, dem sich gegen die Mitte zu immer mehr Chromatophoren beimengen. Letztere sind sehr gut von den Melanoblasten zu unterscheiden. Ihr Protoplasma ist von einem dunklen, grobkörnigen, glänzenden Pigment erfüllt, das viel größere Affinität zu Methylenblau und Silbernitrat zeigt, dessen Farbe schon an und für sich dunkler ist. Rundzellen und Chromatophoren bilden einen Wall gegen das Epithel, der um so dichter ist, je mehr wir uns der Mitte nähern. Er ist am dichtesten dort, wo die Epithelveränderung in das atrophische Epithel übergeht, und besteht hier fast ausschließlich aus dunklen Chromatophoren, die auch noch vorhanden sind, wo im Epithel die melanotische Veränderung bereits erloschen ist. Aber auch dort, wo Melanoblasten abgetropft sind, kann man die Chromatophoren von ihnen ganz deutlich unterscheiden. An den losgelösten Melanoblasten sind nekrobiotische Erscheinungen zu sehen, so Vakuolenbildung, Schrumpfung des Kernes. Noch weiter gegen die Mitte zu nimmt auch die Zahl der Chromatophoren ab, bis sie ganz verschwinden und junge Bindegewebszellen, querverlaufende neue Capillaren zeigen, daß sich unter dem dünnen Epithel eine atrophische Narbe ausgebildet hat. Als weiterer Ausdruck der narbigen Beschaffenheit findet sich kolloide Degeneration des Bindegewebes und Elastinverarmung. Diesen Stellen entspricht klinisch das blässere Netzwerk. Hier hatte die carcinomatöse Degeneration früher eingesetzt, ist durch das Cutisinfiltrat aufgehalten worden, bis die Trophik derart verändert war, daß sich die Epithelveränderung rückbildete und die Mitte sich in Narbe umwandelte. Selbst abgetropfte Epithelzellen werden vom Infiltrat aufgefangen, und wie die Zellveränderung zu beweisen scheint, vernichtet. An einer Stelle sahen wir sogar größere Zellhaufen unter dem wieder geschlossenen Oberflächenepithel liegen. Auch diese zeigten Degenerationserscheinungen.

Dieser Vorgang ist uns vom Ulcus rodens her bekannt, das mit atrophischer Narbe ausheilen kann und bei welchem in der Narbe noch milienartige Carcinomreste zurückbleiben. Daß dies auch bei der malignen Umwandlung zum Melanoblasten der Fall sein kann, ist jedenfalls auffallend. Den Chromatophoren scheint hierbei eine wichtige Rolle zuzukommen. Wir wissen heute, daß das Pigment der Chromatophoren nicht aus den Epithelien übernommen ist, daß es in den Chromatophoren selbst entsteht und von anderer Art ist



als das Epithelpigment. Wir können deshalb der Tatsache, daß bei einer Epithelpigmentation zugleich Chromatophoren auftreten, auch heute nicht mehr die Deutung einer Pigmentschleuse geben, sondern müssen eher, falls wir obigen Befund richtig deuten, den Chromatophoren eine Abwehrleistung zuschreiben, eine Vorstellung, die allerdings noch durch weitere Untersuchungen gestützt werden müßte.

Nicht mehr ausreichend erweist sich die Abwehr, wenn die melanotische Zelle in die Lymphbahn gelangt. Wir haben mehrere Stellen gefunden, die als infizierte Lymphgefäße zu diagnostizieren waren, in und um welche ein dichtes kleinzelliges Infiltrat und auch Chromatophoren angesammelt waren, in welchen auch Zellen vorhanden waren, die als geschädigte Tumorzellen anzusprechen waren. Wir fanden aber auch eine Stelle in der Cutis propria, wo ein von Endothelien ausgekleideter Raum von einem größeren Herde gut erhaltener Tumorzellen ausgefüllt war. Beweis für den Durchbruch: Der Drüsentumor in der Achselhöhle. Es ist charakteristisch für das melanotische Carcinom daß es weniger durch örtliches Tiefenwachstum als durch frühzeitige Infektion der Lymph- und Blutbahn gefährlich wird.

Interessant ist die oben erwähnte Tatsache, daß überall dort, wo eine melanotische Carcinomzelle hingelangt, sich ein dichtes Zellinfiltrat ausbildet. Dies spricht für eine hohe Giftigkeit der Zelle, die aber nur dem Melanoblasten des Carcinoms und nicht jedem jungen Melanoblasten überhaupt zukommt.

Unser verehrter Altmeister und Jubilar Unna hat uns beim Naevus gezeigt, daß Epithelien in die Cutis abtropfen können und hier zur Naevuszelle werden. Diese Ansicht, früher oft bekämpft, ist heute Gemeingut der Dermatologen. Zu den Bildern, in denen man den Vorgang am gehärteten Präparat verfolgen kann, sind Beweise am Gefrierschnitt hinzugekommen; so der Lipoidgehalt der Naevuszelle und die Dopareaktion in derselben. Man weiß heute, daß das Abtropfen des Epithels zum Naevus nicht bloß in der frühesten Jugend erfolgt, sondern auch beim Erwachsenen zu konstatieren ist, und die Bilder, die dadurch entstehen, sind bei schwächster Vergrößerung obigem Carcinom sehr ähnlich. Davon konnten wir uns an einem dunklen, flachen Naevus, der von der Brusthaut eines 25jährigen Mannes excidiert wurde, überzeugen. Auch hier traten in scharfer Grenze zwischen den Basalzellen acantholytische Melanoblasten auf, die sich zu Gruppen vereinigten, einem Retezapfen aufgesetzt und durch einen Zwischenraum von den restierenden normalen Zellen getrennt waren. Die Zellen enthielten reichlich Pigment und krystallinisches Lipoid. In der Cutis eine reiche Zellansammlung, die aber nicht aus Rundzellen und Chromatophoren, sondern aus kleinen abgetropften pigmentierten Naevuszellen bestand, also kein Abwehrinfiltrat darstellte.



Feinere Untersuchungen ergeben ja auch Differenzen zwischen abgespalteten Epithelzellen beim Naevus und Carcinom, aber der eigentliche Unterschied liegt doch in der verschiedenen Biologie der Zelle. Pigmentierte Naevi, die noch fortgesetzt im Abtropfen sind, gibt es bei Erwachsenen offenbar viel mehr, als man annimmt, ohne daß daraus ein melanotisches Carcinom entsteht, und es lohnt sich, der Frage nachzugehen, welche Naevi es sind, die zu Carcinom werden.

Ich habe in früheren Untersuchungen mehrere Fälle von Melanocarcinom beschrieben. Dort, wo der Ausgang untersucht werden konnte, erwies er sich als einfach pigmentierter, nicht zelliger Naevus. Wir haben neben oben beschriebenem, in der letzten Zeit einen weiteren Fall von universell metastatisiertem Melanocarcinom beobachtet. Dasselbe war von einem Muttermal des Rückens ausgegangen. An seiner Stelle eine Excisionsnarbe, mit zwei blässen Knötchen, die auf dem Wege der Metastase in diese gelangt waren. Wir hatten nicht Gelegenheit, den primären Tumor zu untersuchen, excidierten aber einen flachen Pigmentnaevus, der über der Narbe lag. Es war ein einfach pigmentierter, nicht zelliger Naevus. Die Trophik unter der Pigmentation war insofern von der Norm abweichend, als sich in der Cutis reichlich Chromatophoren und ein Zellinfiltrat fand, das man gemeinhin als reaktiv entzündliches auffaßt. Reichliche Epithelschlackenbildung in der Cutis, also aus den Epithelzellen ausgetretene Nucleolarsubstanz. Keine Metaplasie zu Melanoblasten, kein Abtropfen des Epithels. Es ist also nur Vermutung, daß in diesem Falle der Naevus, von welchem das Carcinom ausgegangen war, ebenfalls ein einfach pigmentierter war. Ein weiterer flacher Naevus der Rückenhaut von demselben Patienten erwies sich als zelliger pigmentierter Naevus. Anscheinend war nach dem Verhältnis des Bindegewebes zu den Naevuszellen die Implantation der Epithelien bereits vor langer Zeit erfolgt und es ergab sich aus diesem Naevus weiter die Tatsache, daß wir klinisch nicht immer imstande sind zu entscheiden, ob ein einfach pigmentierter oder zellig pigmentierter Naevus vorliegt, denn die beiden Naevi glichen einander klinisch fast vollkommen.

In der Literatur finden sich Angaben, daß sich Carcinome auch aus bereits abgetropften Naevuszellen entwickeln können. Allerdings stammen dieselben aus einer Zeit, wo man sich mehr mit der Frage beschäftigt hat, ob die hervorgehenden Tumoren Carcinome oder Sarkome sind. Unna, der als erster die epitheliale Natur der Naevuszelle erkannt hat, war folgerichtig auch der erste, der für die Carcinomnatur eintrat. Da man es der Carcinomzelle nicht ansehen kann, ob sie aus der Epithelzelle oder Naevuszelle stammt, so kann für die Frage nur der primäre Tumor entscheidend sein und tatsächlich findet man dort, wo der primäre Tumor untersucht wurde, die Angabe, daß das



Melanocarcinom aus dem Oberflächenepithel stammt. So sah Wälsch von seinen drei Fällen zweimal das Carcinom vom Oberflächenepithel ausgehen. Ob die Naevuszelle selbst zu Carcinom führt, müßten erst daraufhin gerichtete Untersuchungen ergeben. Man sieht in zelligen Naevi nicht selten mehrkernige Naevusriesenzellen, die durch Amitose entstanden sind. Dies deutet eine gewisse Debilität der bereits abgetropften Naevuszelle an und läßt vermuten, daß sie für die Carcinombildung weniger geeignet ist als die frisch entartete Epithelzelle. Ist diese Voraussetzung richtig, dann hätten wir zwei Formen des Epithelabtropfens zu unterscheiden, eine benigne beim Naevus und eine maligne beim Melanocarcinom.

Die Frage ist auch klinisch wichtig. Es gibt entschieden mehr zellige Naevi als einfach pigmentierte. Man braucht nur an die pigmentierten und nicht pigmentierten Linsenmäler des Gesichtes zu denken; dieselben, vorwiegend zellige Naevi, sind gewiß bei dieser Lokalisation auch vielfach Traumen ausgesetzt, und doch ist das Melanocarcinom, speziell im Gesicht, eine glücklicherweise seltene Erkrankung.

Noch eine Tatsache scheint mir dafür zu sprechen, daß es besonders die einfache Naevuspigmentation und nicht der bereits zellige Naevus ist, welche zum Carcinom führen kann. Es ist dies die Pageterkrankung. Es läßt sich am Formalinschnitt zeigen, daß das Wesen des Pagetcarcinoms ebenfalls in einer Metaplasie der Basalzellen zu Melanoblasten besteht; hier ist allerdings die Metaplasie so weit gehend, daß die Zelle kein Melanin mehr, manchmal auch kein Lipoid mehr produziert, woraus mir seinerzeit ein Referent einen Vorwurf gemacht hat. Trotzdem sind die übrigen Eigenschaften des Melanoblasten gewahrt, auch hier tritt Acantholyse ein, die Zelle rundet sich, zieht sich von den übrigen Zellen zurück, wandert allein oder zu Gruppen im Epithel empor und kann in der Hornschicht angetroffen werden. In der Regel sind die tiefsten Epithelreihen betroffen, so daß sich über ihnen bei der Alkoholhärtung gern ein Zwischenraum bildet. Dies hindert nicht, daß man daneben zwischen den Pagetzellen auch normale Retezellen und Keratohyalin antrifft und daß an der Oberfläche eine hyperkeratotische oder parakeratotische Hornschicht zu treffen ist, die eventuell mit einer Kruste abwechseln kann. Dementsprechend erscheint das Pagetcarcinom klinisch manchmal erodiert, manchmal trocken schuppend. Die metaplasierte Zellform, die in den einzelnen Fällen etwas voneinander abweichen kann, macht die Erkrankung histologisch leicht erkennbar. Es entspricht vollkommen der Melanoblastennatur der Zelle, daß Audry auch ein pigmentiertes Pagetcarcinom der Mamma beobachtete und daß Hartzell aus einem pigmentierten Naevus des Vorderarmes ein Naevuscarcinom in Form der Pageterkrankung entstehen sah.



Wenn nun auch das Pagetcarcinom an jeder Körperstelle auftreten kann, so ist seine vorwiegendste Lokalisation doch die Mamilla. Setzt man die Areola um die Mamilla einem einfach pigmentierten Naevus gleich, so wird die häufige Lokalisation des Pagetcarcinoms an der Brust verständlich. So wie unter obigem Melanocarcinom findet sich auch unter dem Pagetcarcinom ein wallartiges Infiltrat, das reichlich Plasmazellen und neue Capillaren enthält. Dasselbe verhindert viel länger das Tiefenwachstum und die Infektion der Lymphdrüsen, wobei dahingestellt bleibt, ob nicht das Tiefenwachstum auch auf dem Wege der Lymphbahn erfolgt. Schließlich tritt aber auch hier Lymphdrüseninfektion ein, weshalb wohl in allen Fällen der Erkrankung chirurgische Behandlung zu empfehlen ist.

So wie obiger Naevus auch dann schon als Carcinom aufzufassen war, wo es noch nicht zur Lymphdrüsenerkrankung gekommen war, so ist auch die Pageterkrankung schon im Beginne als Carcinom zu deuten. Es wäre naheliegend, in diesem Stadium bei beiden Erkrankungen von einem carcinomatösen Katarrh der Haut zu sprechen, wobei natürlich keinen Augenblick vergessen werden darf, daß es sich um in ihrem Wesen höchst maligne Carcinome handelt.

(Aus der dermatologischen Abteilung [Vorstand: Prof. Dr. Otto Kren] und der Prosektur [Vorstand: Prof. Dr. Rud. Maresch] des Kaiser-Jubiläums-Spitals der Gemeinde Wien.)

Ein Beitrag zur Lymphogranulomatosis cutis.

Von
Professor Dr. **Otto Kren,**
Primararzt.

Mit 4 Textabbildungen.

Seitdem R. Paltauf und C. Sternberg das Krankheitsbild des Lymphogranuloms genauer umschrieben und damit die Aufmerksamkeit der Kliniker und Anatomen auf die Lymphogranulomatose gelenkt haben, hat sich die Literatur über diesen Gegenstand derartig vermehrt, daß Fabian in seinem im Jahre 1913 erstatteten Referat sich auf mehr als 300 publizierte Fälle stützen konnte. Mit zunehmender Erkenntnis stieg auch die Zahl der Beobachtungen, und zur Zeit kann man die Lymphogranulomatose nicht als eine seltene Erkrankung bezeichnen. Trotzdem bietet aber die strikte Diagnosenstellung noch immer nicht gar zu selten sehr beträchtliche Schwierigkeiten. Dies hat vor allem darin seinen Grund, daß die klinischen Merkmale dieser Krankheit nicht immer mit gleicher Konstanz und gleicher Deutlichkeit in Erscheinung treten. Im allgemeinen werden Schwellungen verschiedener oder aller tastbaren Lymphdrüsengruppen, die mit Milzvergrößerung, intermittierendem Fieber und aleukämischem Blutbefund einhergehen, den Verdacht auf das Bestehen eines sog. malignen Granuloms besonders dann erwecken, wenn eine chronische Lymphdrüsentuberkulose nicht in Frage kommt. Nun gibt es aber zweifellos Fälle von Lymphogranulomatose mit fehlenden Drüsenschwellungen, ohne Milzveränderung, und Fälle, die immer mit normalen Temperaturen einhergehen. Und was das Blutbild betrifft, so ist auch dieses in seinen relativ geringen Abweichungen von der Norm sehr inkonstant.

So ist es verständlich, daß eine Reihe von Autoren bei dieser Diagnosenstellung nachdrücklichst auf die Wichtigkeit der bioptischen Untersuchung hingewiesen hat, die allein in geeigneten Fällen oftmals die Diagnose überhaupt ermöglicht oder die klinische Vermutung zu härten vermag.



Wie oft der Prozeß klinisch nicht erkannt wird, geht auch aus einer Publikation Oskar Mayers hervor, welcher Autor im ganzen 9 Fälle beschrieb, von denen nur in einem Falle die klinische Diagnose gestellt worden war, und zwar auch nur auf Grund einer vorgenommenen Probeexcision.

Es geht aber auch aus dieser Arbeit sowie aus Publikationen anderer Autoren hervor, daß es Fälle gibt, in denen selbst die anatomische Diagnose am Obduktionstisch nicht glatt gestellt werden kann und erst nach einer gründlicheren mikroskopischen Untersuchung möglich ist. Es sind dies besonders jene Formen von Lymphogranulomatosis, in denen das anatomische Bild an Geschwülste erinnert und namentlich an Lymphosarkom denken läßt. Solche Fälle kommen nicht gar zu selten zur Beobachtung, und Beispiele hierfür finden sich ebenfalls in der erwähnten Arbeit O. Mayers. Man wird nicht fehlgehen, wenn man annimmt, daß so mancher Fall von Lymphogranulom, der bei der Obduktion makroskopisch als zweifelloses Sarkom imponierte, und bei dem aus diesem Grunde eine histologische Untersuchung nicht angeschlossen wurde, unerkannt geblieben ist. Kann doch die Sarkomähnlichkeit (Befund diffuser Infiltrationen und schrankenlosen Wachstums, sowie oft vielfacher Einbrüche in Venen) eine so hervorstechende sein, daß sie wiederholt zu der — jetzt wohl zumeist verlassenen — Ansicht geführt hat, eine Granulomatose könne sich in ein Sarkom umwandeln.

Mit Rücksicht auf diese hier nur kurz angedeuteten Verhältnisse — von anderen wichtigen, der Lösung noch harrenden Fragen abgesehen — scheint es uns angezeigt, im folgenden über einen Fall zu berichten, der der klinischen und anatomischen Diagnosestellung mancherlei Schwierigkeiten bereitete, und damit einiges zur Sammlung neuen, bei der Wichtigkeit des Prozesses noch immer erwünschten Tatsachenmateriales beiträgt.

Der Fall betrifft einen 40jährigen Feuerwehrmann, der am 18. VIII. 1913 in die dermatologische Abteilung des Kaiser-Jubiläums-Spitales aufgenommen und dort bis zum Exitus letalis am 11. X. 1913 beobachtet werden konnte.

Die Erkrankung hatte im Frühjahr 1909 mit einer Affektion der rechten Ferse begonnen, über deren Beschaffenheit anamnestisch keine Aufschlüsse erhoben werden konnten und die der Kranke auf einen Schuhdruck bezog. Bis zum Herbst des folgenden Jahres wurde Pat. wiederholt von verschiedenen Ärzten behandelt, und zwar vorwiegend antiluetisch. Im November 1910 fand er Aufnahme an der chirurgischen Abteilung des Rudolf-Spitales (Prof. Föderl). Hier wurde (am 9. XI.) zunächst vom Rande eines in der Fersengegend befindlichen ulcerösen Substanzverlustes ein kleines Gewebsstückchen excidiert und der Prosektur des Spitales mit der Frage, ob ein Sarkom vorliege, zur histologischen Untersuchung übersandt. Auf Grund derselben konnte nur der Verdacht ausgesprochen werden (Maresch), daß der Affektion ein Neoplasma zugrunde liegt, da oberflächlich zwar nur dem Geschwür entsprechend ein entzündliches Granulationsgewebe vorhanden war, in der Tiefe jedoch — am Rande der Schnitte — an einer kleinen Stelle eine Gruppe mehrkerniger, großer Zellen sich vorfand. Als nach einer später



durchgeführten neuerlichen Excision im wesentlichen derselbe Befund erhoben wurde, schien — namentlich im Zusammenhalt mit dem auch klinisch bestehenden Verdacht — die Annahme eines großzelligen Sarkoms gerechtfertigt und es wurde am 15. XI. die Amputation oberhalb der Mitte des rechten Unterschenkels und eine Ausräumung der etwas vergrößerten inguinalen Drüsen vorgenommen. Die genauere Untersuchung des amputierten Fußes und der exstirpierten Drüsen bestätigte aber die Diagnose durchaus nicht. An der Stelle der beiden Probeexcisionen war auch mikroskopisch kein Tumorgewebe nachweisbar, sondern nur Zeichen einer chronischen Entzündung. Auch zeigten die inguinalen Drüsen mikroskopisch nur das Bild einer chronisch entzündlichen Hyperplasie, ließen aber an keiner Stelle Geschwulstgewebe erkennen.

So blieb der Fall unaufgeklärt, denn man konnte kaum annehmen, daß ein Tumor durch die beiden Probeexcisionen vollständig hätte entfernt werden können.

Nach seiner Entlassung stieß der Kranke im Oktober 1912 mit dem linken Knie an einen Pfosten, worauf sich an der Stelle der Kontusion eine Schwellung entwickelte, die allmählich exulcerierte. Trotz mannigfachster Behandlung in den verschiedenen Spitälern Wiens vergrößerte sich das Geschwür über die ganze Kniegegend. Auch Salvarsan, Quecksilber und Jod brachten keinerlei Besserung. Lähmungserscheinungen, die sich angeblich nach Salvarsaninjektionen eingestellt haben sollen, bildeten sich in 3 bis 4 Wochen zurück.



Abb. 1.

Im April 1913 wurde Pat. auf der chirurgischen Abteilung im Sophienspital aufgenommen. Aus der von Herrn Prof. Ewald in dankenswerter Weise uns überlassenen Krankengeschichte sei hier folgendes hervorgehoben:

Über der linken Kniescheibe befand sich ein Geschwür (Abb. 1) mit deutlich serpiginösem Charakter, aufgeworfenen Rändern und jauchig belegtem Grunde. Es saß nur in der Haut und im Unterhautzellgewebe und ließ sich gut über den tieferen Schichten verschieben. Von ihm aus erstreckte sich eine Kette von haselnuß- bis walnußgroßen Knoten an der Innenseite des Oberschenkels bis etwa zur Mitte desselben. Die Haut über denselben war violett verfärbt und verkrustet. Ähnliche, anscheinend dem Verlauf der Lymphwege entsprechend lokalisierte Knoten

fanden sich auch an der Innenseite des rechten Oberschenkels. Von einem links in der Gesäßhaut befindlichen flachen, violett verfärbten Knoten gab der Kranke an, daß früher an dieser Stelle ein Geschwür gesessen haben soll. Die Lymphknoten in den Achselhöhlen und den Ellenbeugen waren nicht vergrößert, dagegen ließ sich in den Leistenbeugen je ein Konvolut bis bohnengroßer, mäßig harter, gegeneinander etwas verschieblicher Lymphdrüsen nachweisen.

Auch diesmal wurde ein dem Geschwür über der Kniescheibe entnommenes Gewebsstückchen histologisch untersucht (Prof. Schlagenhaufer). Es wurde ein „recht eigentümliches" Granulationsgewebe festgestellt, aus welchem — auch mit Rücksicht auf vorhandene Nekrosen — nur mit einiger Wahrscheinlichkeit der Schluß auf einen bestehenden gummösen Prozeß gezogen wurde.

Die nun Ende April 1913 neuerdings einsetzende Salvarsanbehandlung schien anfänglich insofern einen Erfolg zu haben, als sich das Geschwür daraufhin reinigte und die den Lymphgefäßen entsprechenden Knoten sich verkleinerten. Doch bildete sich nach etwa vier Wochen an dem flach gewordenen und gut granulierenden Geschwür ein neues Randinfiltrat aus und bald darauf ein neuer Knoten in der linken Leistenbeuge. (Der Kranke hatte in 5 Wochen 3 Salvarsaninjektionen und 5 intraglutäale Asurolinjektionen erhalten, lokal wurde Lapissalbe appliziert.)

Anfang Juli 1913 war das große Geschwür zum größten Teil bereits überhäutet; da entwickelte sich ein neues Infiltrat über dem rechten Knie und führte rasch zu geschwürigem Zerfall. Und Mitte August vermerkt die Krankengeschichte das Auftreten eines weiteren Infiltrates in der rechten Scrotalhälfte.

Während der ganzen Zeit bestand weder Schmerz noch Fieber.

Als bald nach seiner Entlassung aus dem Sophienspital der Kranke Mitte August 1913 in der dermatologischen Abteilung des Kaiser-Jubiläums-Spitals Aufnahme fand, zeigte er nur mehr braun pigmentierte Narben über den Knien und an der Innenseite der Oberschenkel, dagegen bestand noch das Geschwür in der rechten Scrotalhälfte. Letzteres stellte sich als eine ca. 20-hellerstückgroße, das Hautniveau nur wenig überragende Infiltrationsplatte dar, die ein scharfrandiges, ganz flaches, uncharakteristisches Geschwür aufwies. Das Infiltrat war scharf begrenzt und zeigte keine randständigen Knötchen. Auch fanden sich über beiden Ellenbogen erbsen- bis kirschengroße cutan liegende Knoten von gelbbrauner bis braunvioletter Farbe, mäßig derber Konsistenz und leichter Druckschmerzhaftigkeit. Die Haut über ihnen war teils normal, teils nur gering erodiert, nicht ulceriert. Ein flaches, scharf abgegrenztes, braunviolettes, weiches Infiltrat hatte seinen Sitz oberhalb des linken Ellenbogens, an der Streckseite. Es war von ektaktischen Gefäßen durchzogen und ließ beim Verdrängen der Hyperämie einen bräunlichen Farbenton erkennen. Auch an der Beugeseite des linken Vorderarmes saß ein erbsengroßer, subcutan-cutan-liegender derber Knoten.

Endlich fanden sich noch 2 Knotenbildungen im Nacken nahe der Haargrenze. Der kleinere Knoten, ca. erbsengroß, war derb, scharf abgegrenzt, oberflächlich liegend, einem Epitheliom nicht unähnlich und zeigte in seiner Mitte eine kleine Kruste. Der zweite, lateral von diesem gelegene, war fast kirschengroß, braunrot, an der Kuppe etwas abgeflacht, weich, seine Oberfläche nicht sekundär verändert.

In der Folge bildeten sich zwar einige der erwähnten Efflorescenzen spontan zurück und verschwanden zum Teil vollständig, doch kam es auch zur Bildung neuer Infiltrate, so besonders eines fast walnußgroßen Knotens neben der Crena ani und mehrerer erbsengroßer Knoten in der rechten Inguinalgegend und über dem Mons Veneris. In der zweiten Hälfte des folgenden Monats trat Fieber auf, die Temperatur bewegte sich zwischen 38° und 39°, und am 26. IX. vermerkt die Krankengeschichte einen nekrotischen, mäßig festhaftenden Schorf, der von der Wangenschleimhaut bis zur linken Tonsille herabreichte, während ein kleinerer



derartiger Schorf, von geringeren Entzündungserscheinungen begleitet, an der rechten Tonsille saß.

Am 6. X. fiel die Temperatur zur Norm herab, doch kam es noch zu einer disseminierten Aussaat frischer Knoten am Stamm und in corymböser Anordnung um das Ulcus am Scrotum. Sämtliche Efflorescenzen zeigten die gleichen Eigenheiten wie die früher erwähnten. In den nächsten Tagen folgte noch ein zweiter Nachschub neuer Knoten in der Haut des Stammes, dann entwickelte sich eine Ptosis beider Lider und unter zunehmenden lobulärpneumonischen Erscheinungen trat am 11. X. um 6 Uhr morgens der Tod ein. 3 Tage vorher hatte eine auf den Vorderarm sich erstreckende Gangrän der linken Hand eingesetzt.

Resümiert man die anamnestischen Angaben und die verschiedenen klinischen Beobachtungen, so ergibt sich im wesentlichen folgendes: Von einer scheinbar durch ein Trauma ausgelösten Primärläsion an der rechten Ferse entwickelt sich ein chronisches, das Allgemeinbefinden durch Jahre hindurch nicht alterierendes Krankheitsbild, das im Auftreten von zerfallenden Hautinfiltraten bestand. Diese beschränkten sich anfänglich auf die unteren Extremitäten, verbreiterten sich da anscheinend auf dem Wege der Lymphbahnen, gingen mit mäßiger Vergrößerung der femoralen und inguinalen Lymphdrüsen einher, und erst spät kam es zu einer disseminierten Knotenaussaat in der Haut.

Die Beschaffenheit der Hautläsionen war eine derartige, daß man bloß von einem chronisch entzündlichen Infiltrationsprozeß im allgemeinen sprechen konnte, jedoch nicht in der Lage war, ihn in irgendeine der bekannten spezifischen Erkrankungen einzureihen.

Wie aus der Krankengeschichte hervorgeht, imponierte der Prozeß, als er noch auf die initiale Affektion beschränkt war, als ein Neoplasma, und die bioptische Untersuchung kleiner Probeexcisionen zog die Diagnose als wahrscheinlich in Betracht. Kurz sei hier nur erwähnt, daß nach dem ganzen Verlauf zur Zeit des Endstadiums der Erkrankung an ein malignes Neoplasma nicht mehr zu denken war.

Am ehesten war noch die Diagnose einer Lues in Erwägung zu ziehen. Hierfür hatten in späteren Stadien der Erkrankung mehrere Momente gesprochen. So mußte vor allem eine serpiginöse Ulceration am Knie suspekt erscheinen, auch die von Schlagenhaufer durchgeführte bioptische Untersuchung wäre in diesem Sinne zu verwerten — nimmt doch Schlagenhaufer ein Gumma als wahrscheinlich an. Daß die damals vorgenommene Blutuntersuchung nach Wassermann negativ und der Effekt einer spezifischen Therapie ebenso negativ ausgefallen sind, gibt allerdings zu bedenken, doch dürfte das nicht maßgebend sein, wenn nicht die später beobachteten Momente ebenfalls die Lues leicht ausgeschlossen hätten; sprach doch der ganze spätere Verlauf der Erkrankung gegen eine Lues. Die mit Nekrose einhergehende Infiltration am Scrotum und die terminale Aussaat von disseminierten Knoten am Stamm bei gleichzeitiger Spontanheilung der Knieulceration



sind Momente, die der Annahme einer Lues direkt widersprechen. Schon die zeitliche Folge der Efflorescenzen, zuerst gruppiert (ein Gumma der Tertiärperiode), später disseminiert (Erscheinungen einer der Tertiärperiode folgenden Sekundärperiode) stoßen die Diagnose völlig um.

Weniger leicht war es unserer Ansicht nach, die Tuberkulose auszuschließen. Faktisch hatte diese Annahme in dem Stadium, in dem der Patient bei uns zur Aufnahme gelangt war, durch das weiche braune Infiltrat mancher Efflorescenzen etwas Bestechendes für sich. Jedoch waren manche der Knoten zu groß und nicht ulceriert, so daß auch diese Diagnose fallen gelassen werden mußte, zumal auch die gelegentliche spontane relativ rasche Abheilung derselben widersprachen. Auch eine während des letzten Spitalsaufenthaltes dreimal vorgenommene Cutanreaktion mit Alttuberkulin führte insofern zu keinem eindeutigen Resultat, als sie einmal negativ ausfiel und zweimal nur mit einer blaßrosaroten, eben noch erkennbaren Quaddelbildung verlief. Und überdies wurde — was gleich hier angeführt werden soll — die Hälfte eines intra vitam excidierten Knotens aus der Ellenbogengegend verrieben und vier Meerschweinchen intraperitoneal injiziert. Zwei davon gingen nach 5 Monaten marantisch ein. Eines von diesen bot einen vollständig negativen Sektionsbefund, das andere zeigte einige leicht vergrößerte mesenteriale Lymphknoten, die an ein zweites Meerschweinchen weiterverimpft wurden. Das Resultat dieser zweiten Impfung war ebenfalls ein negatives. Die übrigen zwei Meerschweinchen blieben vollständig gesund und wurden drei Jahre später zu serologischen Zwecken verwendet. Der Organbefund war auch bei diesen Tieren normal.

An eine leukämische Hautaffektion zu denken, lag sehr fern, da vor allem der Milztumor fehlte und die Drüsen nur stellenweise geringfügig vergrößert waren, abgesehen davon, daß schon die weiche Konsistenz der Infiltrate und die ausgedehnte Ulceration mit leukämischen Erscheinungen keine Ähnlichkeit hatte.

Ebenso kamen andere Dermatosen nicht in Betracht, und wenn man auch eine Zeitlang an ein Jododerm denken konnte, so sprach nicht nur der chronische Verlauf und die große Geschwürsbildung, sondern auch das gesamte klinische Bild gegen diese Annahme. Vereinzelte Knoten, die dem Jododerma vielleicht hätten entsprechen können, so z. B. ein Knoten am Nacken, blieben viel zu lange in ihrem Aussehen stationär, als daß sie auch weiterhin als durch Jod bedingt hätten angesprochen werden können. Im übrigen zeigte der Urin keine Spuren von Jod.

An ein Lymphogranulom zu denken, lag kein Grund vor.

Die Efflorescenzen in unserem Falle entsprachen insofern der Lymphogranulomatose nicht, als so umfängliche ulceröse Prozesse,



wie sie unser Patient über dem linken Knie und anfänglich wohl auch über der Ferse aufgewiesen hatte, bis jetzt bei dieser Affektion nicht bekannt sind. Auch die von dem Kniegeschwür ausgehende lymphangitisähnliche Ausbreitung mit Bildung sekundärer, zerfallender Knoten war anscheinend der Lymphogranulomatose der Haut nicht eigen. Zudem fehlte eine höhergradige auffällige Mitbeteiligung des lymphatischen Apparates, die die Aufmerksamkeit auf diese Krankheitsform hätte lenken können.

So ist es erklärlich, daß nicht nur wir zu keiner strikten Diagnose gelangten, sondern daß auch, als der Fall in der dermatologischen Sektion der Wiener Naturforscher-Versammlung im September 1913 vorgestellt wurde, von keiner Seite eine bestimmte Ansicht über die Natur der vorliegenden Affektion geäußert wurde.

Auch die Obduktion brachte vorerst keine Klärung; der dabei erhobene Befund war folgender:

Körper mittelgroß, von grazilem Knochenbau, schwächlicher Muskulatur, stark abgemagert: Totenstarre deutlich. Auf der Rückseite diffuse dunkelviolette Totenflecke. Die Pupillen weit, beiderseits gleich. Das linke untere Augenlid stark ödematös und bläulich verfärbt. Schwellung und bläuliche Verfärbung erstrecken sich auch auf die linke Wange. Der Hals mittellang, dünn, Thorax breit, gut gewölbt, Supra- und Infraclaviculargruben eingesunken. Abdomen unter dem Thoraxniveau. In der Haut am Halse und über dem Brustkorb, namentlich an den seitlichen Partien des letzteren, linsengroße bis 1 cm im Durchmesser haltende, etwas prominierende Infiltrate von rötlicher Farbe und mäßig derber Konsistenz. Auf der Rückenseite die hier befindlichen Infiltrate infolge der Hypostase weniger deutlich sichtbar. In den Schenkelbeugen und in der Scrotalhaut flache und etwas stärker prominierende Infiltrate in größerer Zahl. An der Vorderfläche der rechten Scrotalhälfte ein ovaler $3^1/_2$: 2 cm im Durchmesser haltender ulceröser Substanzverlust mit derben, wallartigen Rändern, zum Teil granulierendem Grunde und stellenweise anhaftendem, schwärzlichbraunem Schorf. Der rechte Unterschenkel handbreit unter dem Kniegelenk amputiert, die Narbe zart, verschieblich. An der Innenfläche des rechten Oberschenkels die Haut in unregelmäßiger Weise wie narbig eingezogen, fleckig braun pigmentiert und in inguine eine linear verlaufende weißliche Operationsnarbe. An der linken oberen Extremität zeigt die Beugeseite des Unterarmes mehrere dunkelblaurot gefärbte unregelmäßig und unscharf begrenzte Flecke, die gegen die Hand zu konfluieren. Die Haut der Hand dunkelbläulich, die der Finger gerunzelt, in Vertrocknung begriffen.

Die weichen Schädeldecken blaß, der Schädel dünnwandig, $53^1/_2$ cm im Horizontalumfange haltend. In der linken mittleren Schädelgrube zwischen der harten Hirnhaut und den Leptomeningen leicht sanguinolenter, dickflüssiger übelriechender Eiter. Im rechten Sinus cavernosus graurötliche Thrombenmassen. Im linken Keilbeinsinus schwärzlicher, gangranös riechender Brei, seine Schleimhaut mißfarbig, schwärzlichbraun, ebenfalls Mucosa der Nase und der linken Highmorshöhle. Die Leptomeningen an der Spitze des linken Schläfenlappens leicht hämorrhagisch suffundiert. Sonst die weichen Hirnhäute zart, etwas blutreicher. Das Gehirn normal konfiguriert, von mittlerem Blutgehalt, etwas stärker durchfeuchtet.

Beide Lungen durch zarte bindegewebige Adhäsionsmembranen und Stränge fixiert. Ihr Gewebe blutreich, stark durchfeuchtet und von zerstreuten dunkelroten, lobulär-pneumonischen Verdichtungsherden durchsetzt. Dieselben konfluieren im rechten Unterlappen, in dessen Mitte das Gewebe leicht mißfarbig ist. In den Bronchien schleimigeitriger Inhalt, ihre Schleimhaut dunkelrot samtartig. In der linken Spitze eine umschriebene, schwielige, schiefergraue Narbe.

Im Herzbeutel fast $^1/_2$ Liter einer klaren, gelblichen, mit spärlichen Fibrinflocken untermengten Flüssigkeit. Am parietalen Blatt des Herzbeutels, welcher mit der mediastinalen Fläche der linken Lunge breit verwachsen ist, finden sich nach Lösung dieser Adhäsionen zahlreiche, grauweiße, im Mittel etwa linsengroße, dichtstehende Infiltrate. Die Innenfläche des parietalen Blattes ist glatt, das viscerale Blatt in großer Ausdehnung an der Vorder- und Rückseite des Herzens mit zarten, rötlichen fibrinösen Auflagerungen bedeckt. Dieselben lassen sich leicht abstreifen, und es kommen unter denselben weißliche grobhöckerige Protuberanzen zum Vorschein, die unter dem Epikard vortreten und in der Gegend der Sulcus coronarius miteinander zusammenfließen, einen fast fingerbreiten, gelblichweißen Wulst bildend.

Das Herz im ganzen etwa doppelt so groß als die Faust der Leiche. Der linke Ventrikel etwas ausgeweitet, die Trabekel abgeflacht, das Herzfleisch blaß, und insbesondere in der Gegend der Spitze von einem grauweißen, derben Gewebe infiltriert. Hier haften an der Innenfläche des Ventrikels zwischen den Trabekeln reichlich grauweiße, zentral breiig erweichte globulöse Vegetationen. Die Mitralis zart und schlußfähig. Der rechte Ventrikel, bis 5 mm dick, etwas erweitert, enthält nebst locker geronnenen Blutes an der Scheidewandfläche haftende grauweiße wandständige Thromben.

Auch in der Wand der rechten Herzkammer sowie der beiden Vorhöfe finden sich die erwähnten derben, grauweißen Infiltrate, die vielfach bis an das Endokard heranreichen und im Bereiche der Vena cava superior bis zur Einmündungsstelle der Vena azygos nahezu die ganze Wand der Vene durchsetzen. Die Valvula tricuspidalis und die Semilunarklappen der Pulmonalis und der Aorta zart und schlußfähig. Die Aorta normal weit, ihre Innenfläche glatt.

Das Bindegewebe im vorderen Mediastinum in der Gegend des Thymus schwielig verdickt. Die Schilddrüse klein, auf der Schnittfläche stark kolloid glänzend. Die Halslymphdrüsen bis bohnengroß, graurötlich, auf dem Durchschnitte von gleichmäßig medullärer Beschaffenheit, feucht glänzend.

Die Schleimhaut der Trachea etwas gerötet, mit zähem Schleim bedeckt. Die Zungenbalgdrüsen bis erbsengroß, die Tonsillen mit spärlichen seichten Krypten versehen, wenig prominierend. Beide etwa kleinwalnußgroß, die linke an ihrem oberen Pol mißfarbig. Diese verfärbte Partie geht kontinuierlich in einen umfänglichen gangränösen Zerfallsherd über, der die Wangenschleimhaut und die des Oberkiefers dieser Seite betrifft und sich auch in die Nebenhöhlen der Nase fortsetzt.

Im Sinus pyriformis beiderseits je 2 flache, weißliche Infiltrate von der Größe und Form einer kleinen Linse. Über der rechten Hälfte der Mitte der hinteren Schildknorpelfläche ein rundlicher, seichter, schwarzbraun verfärbter Substanzverlust mit leicht aufgeworfenen Rändern von 3 : 4 mm im Durchmesser.

Im Verlauf des Oesophagus finden sich längsgestellte, flache, weißliche Plaques, die in ihrer Mitte kleine grubige Vertiefungen erkennen lassen oder auch ausgedehntere seichte Substanzverluste zeigen, wobei der Grund der Geschwüre schwärzliche Beläge aufweist.

Die peribronchialen Drüsen stark anthrakotisch, feucht, lassen keinerlei fremdartige Gewebseinsprengungen erkennen.



Die Leber größer, den Rippenbogen etwas überragend (21 : 21 : 7 cm). Ihre Kapsel zart durchscheinend, ihre Zeichnung deutlich, indem die zentralen Anteile der Läppchen rot, die peripheren graugelblich erscheinen. Die Gallenblase enthält spärliche schleimige Galle, ihre Schleimhaut ödematös.

Am Leberhilus die periportalen Drüsen vergrößert, von einem grauweißlichen, derben Gewebe durchsetzt und anscheinend durch dasselbe miteinander verlötet, so daß ein über pflaumengroßer Knoten resultiert, von dem aus sich das grauweiße Gewebe auch infiltrierend auf die Wand des Ductus cysticus erstreckt.

Die Milz an ihrem oberen Pol mit dem Diaphragma, an ihrem vorderen Rand mit dem großen Netz verwachsen, 16 : 11 : 4 cm im Durchmesser haltend. Ihre Kapsel an der konvexen Fläche verdickt, sonst zart und durchscheinend, die Pulpa gleichmäßig dunkelrot, die Trabekel zart, die Follikel nur stellenweise deutlich sichtbar.

Die Nieren etwas größer, die Kapsel leicht abstreifbar, ihre Oberfläche glatt. Die blaßrötliche Corticalis etwas verbreitert. Die Pyramiden dunkelrot gestreift. Über der Konvexität der linken Niere und in der Mitte ihrer vorderen Fläche je ein ca. hanfkorngroßes, unscharf begrenztes, grauweißliches Knötchen. Die Schleimhaut der Nierenbecken und Kelche mit kleinen Ekchymosen versehen und mit flachen, nicht scharf umgrenzten Infiltraten, die sich auch auf die Ureteren fortsetzen. Die Harnblase kontrahiert, enthält nur einige Tropfen leicht getrübten Harns. Ihre gewulstete Schleimhaut zeigt unscharf umgrenzte Verdickungen von braunroter Farbe und flache Plaques mit leicht eingezogenem, narbig-weißlichem Zentrum. Die kleinsten derselben haben die Größe einer kleinen Linse, die größten besitzen einen Durchmesser von $1—1^1/_2$ cm. Sie konfluieren im Bereiche des Trigonums zu einer braunrötlichen Platte und fehlen in der Urethralschleimhaut.

Der rechte Hoden normal, der linke zeigt auf der Schnittfläche weißliche, leicht eingesunkene narbige Felder. Vas deferens und Samenblase der rechten Seite normal, der linken Seite dickwandig, derb und von weißlichem, schwieligem Gewebe umgeben. Prostata o. B.

Die Schleimhaut des Magens verdickt, diffus und knotig infiltriert. In der Mitte der großen Kurvatur ein bis an die Muscularis reichender, von wulstigen infiltrierten Schleimhauträndern umgebener Substanzverlust. Im Dünndarm nur spärlicher, schleimiger, chylöser Inhalt. In seinem Verlaufe finden sich nur an zwei Stellen umfängliche Infiltrate von blaßroter Farbe, und zwar etwa 1 m unter der Flexura duodenojejunalis gegenüber dem Mesenterialansatz und unmittelbar vor der Bauhinschen Klappe. An ersterer Stelle sind vier nebeneinander liegende Kerkringische Falten stärker gerötet, verdickt und auf der Kammhöhe mit festhaftenden schwärzlichgelben Schorfen versehen. Vor der Valvula Bauhini findet sich ein kronenstückgroßes, gereinigtes Geschwür mit wulstigen Ränden und bloßgelegter Muskelhaut im Grunde desselben. Auch die Schleimhaut an der Klappe selbst verdickt. Im Dickdarm ein Knoten von Haselnußgröße, handbreit über dem Anus. Die obersten Schleimhautlagen im Bereiche dieses Knotens spiegelnd glatt, anscheinend unverändert.

Pankreas o. B. Die Nebennierenrinde bis 4 mm dick, rötlich, feucht glänzend, ihre Zeichnung verwaschen. Die Marksubstanz grauweiß, deutlich hervortretend. In der linken Nebenniere findet sich in der Nähe ihres medialen Randes ein auf dem Durchschnitte gelblicher, unscharf sich vom benachbarten Parenchym abhebender derber, haselnußgroßer Knoten.

Die axillaren und inguinalen Lymphdrüsen durchwegs ein wenig größer, auf dem Durchschnitte graurötlich und feucht, das periglanduläre Gewebe nicht verdichtet, zart. Das Knochenmark (am rechten Oberschenkelknochen



untersucht) mit Ausnahme der distalen Hälfte der Diaphyse und der unteren Epiphyse dunkelrot.

Die linke Arteria cubitalis vor ihrer Teilungsstelle durch einen grauröt- lichen, brüchigen Embolus in einer Länge von etwa $^1/_2$ cm verschlossen.

Danach ergab die Obduktion als wesentlichsten Befund — abgesehen von den Hautveränderungen — offenbar diesen gleichwertige Infiltrate in den Schleimhäuten (Schlundkopf, Speiseröhre, Magen, Dünn- und Dickdarm, Nierenbecken, Ureteren und Harnblase), kleine Knoten in der linken Niere, einen größeren Herd in der linken Nebenniere und mächtige infiltrierende Wucherungen eines fremdartigen Gewebes im Herzbeutel und Herzfleisch. Von den Lymphdrüsen zeigten sich nur die periportalen in ähnlicher Weise verändert, während die übrigen nur mäßig vergrößert oder von völlig normalem Verhalten waren. Milz, Leber und Knochenmark, waren frei von Einlagerungen fremdartigen Gewebes.

Von dem gangränösen Zerfallsprozeß in der Wangenschleimhaut der zur jauchigen Entzündung der Nebenhöhlen der Nase, zur Thrombophlebitis des Sinus cavernosus und der konsekutiven umschriebenen, basalen Meningitis geführt hatte, war wohl mit großer Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß er von einem oberflächlich zerfallenden Infiltrat der Mundhöhlenschleimhaut seinen Ausgang genommen hat. Ebenso waren die globulösen Vegetationen in der Herzkammer sekundär durch die bis in das Endokard reichende Infiltration des Myokards entstanden, und hatte ein von diesen stammender Embolus die in Entwicklung begriffene Gangrän der linken Hand und des Vorderarmes verschuldet.

Welcher Natur die Infiltrate überhaupt jedoch waren, ließ sich aus dem anatomischen Bild allein nicht bestimmen. Die Differentialdiagnose, ob ein wahres Neoplasma oder eine Granulationsgeschwulst vorlag, war ohne Zuhilfenahme des Mikroskopes nicht zu stellen. Doch ein schon während der Obduktion angefertigter Gefrierschnitt (von einer der vergrößerten und veränderten periportalen Lymphdrüsen) bot ein derartig typisches histologisches Bild eines Lymphogranuloms dar, daß die Diagnose keinem Zweifel mehr unterliegen konnte.

Die anatomischen Verhältnisse an sich hätten durchaus nicht mit Bestimmtheit zu dieser Annahme geführt. Fehlte doch vor allem die in den meisten Fällen vorhandene, recht charakteristische Porphyrmilz, fehlte ferner auch die Mitbeteiligung größerer Gruppen von Lymphdrüsen, von denen hier nur die periportalen eine entsprechende Veränderung erfahren hatten. Endlich war auch die Leber, die sonst nicht selten Sitz von Lymphogranulomknoten ist, in diesem Falle vollständig verschont geblieben.

Hingegen zeichneten sich andere Herde vielfach durch eine seltene Lokalisation aus. So fiel in erster Linie das Befallensein des Herzens



auf, welches nach den bisherigen Literaturangaben nur äußerst selten Sitz der Granulomerkrankung ist. Hier war das Herz in einer derartigen Ausdehnung ergriffen, daß dieser Herd als der größte, im vorliegenden Falle vorhandene, bezeichnet werden mußte. Er betraf nicht allein einen großen Teil der Kammerwände und des Septums der Ventrikel, sondern erstreckte sich auch auf das rechte Atrium und von da auf den Stamm der Vena cava superior, die in ihrer Wand von Granulomgewebe durchsetzt, in ganz ähnlicher Weise verändert erschien, wie man es nicht gar so selten bei malignen (sarkomatösen) Neoplasmen des Mediastinums oder der Halsorgane zu sehen gewohnt ist.

Das Übergreifen des die periportalen Drüsen durchsetzenden Gewebes auf die Wand des Ductus choledochus hätte auch der Annahme einer sarkomatösen Neubildung nicht widersprochen, wenn auch ein derartiges Verhalten sich bei Granulationsgeschwülsten finden kann und beim Granulom des öfteren beobachtet wurde.

Als selten ist ferner auch zu bezeichnen die Lokalisation des Granuloms im Schlundkopf, in der Speiseröhre und im Magen; und wenn auch Dünn- und Dickdarm öfter befallen werden, so gehört hingegen das Ergriffensein der Nieren und des harnleitenden Apparates nicht zu den typischen, gewöhnlichen Befunden.

Alle diese Umstände waren demnach nicht geeignet, die richtige anatomische Diagnose nahezulegen bzw. zu erleichtern, und lassen es begreiflich erscheinen, daß vor noch nicht gar zu langer Zeit ernstlich die Frage aufgeworfen und diskutiert werden konnte, ob in solchen Fällen ein Sarkom oder eine Granulationsgeschwulst vorliegt oder ob nicht letztere in ein Sarkom übergeht.

Der Besprechung des histologischen Baues der Haut und Schleimhautinfiltrate, die uns vom Standpunkt des Dermatologen hier in erster Linie interessieren, soll auch der Vollständigkeit wegen — eine kurze Schilderung des mikroskopischen Verhaltens der übrigen Granulomherde vorangestellt werden.

In den Herzinfiltraten waren die Muskelfasern durch ein an Riesenzellen reiches Granulomgewebe auseinandergedrängt, und fehlten stellenweise vollständig. Wo sie vorhanden waren, erschienen sie schmal, atrophisch, ließen aber doch noch eine Querstreifung erkennen. Auch fanden sich Gebiete mit mangelhafter oder vollständig aufgehobener Färbbarkeit der zelligen Elemente. Gegen die Herzhöhlen zu erreichte das Granulom auch das Endokard, dasselbe infiltrierend und selbst polsterartig verdickend. In gleicher Weise war das subperikardiale Fettgewebe mächtig infiltriert und das Perikard selbst oberflächlich mit einer zarten fibrinösen Exsudatlamelle bedeckt.

An Lymphocyten und Plasmazellen reicher war das Granulomgewebe des Nebennierenknotens; es ließ aber ebenso wie das Herzinfiltrat



keine eosinophilen Leukocyten erkennen. Zentral war es ausgedehnt nekrotisch, drängte peripher die Zellsäulen der Rindenschicht auseinander, so daß sie stellenweise auch vollständig fehlten und erreichte da die bindegewebige Kapsel des Organs, in welcher es die Gefäße und Nervensysteme breit umscheidete.

In ähnlicher Weise verhielt sich der kleine Knoten in der linken Niere. In ihm waren die Glomeruli erhalten und mit weiten Kapselräumen versehen, die Harnkanälchen jedoch vom Granulomgewebe komprimiert, das sich peripherwärts ohne scharfe Grenze im interstitiellen Bindegewebe verlor.

Die periportalen Lymphdrüsen waren, wie schon erwähnt, von Lymphogranulomgewebe durchsetzt, Schnitte von den inguinalen Drüsen zeigten sich nur leicht chronisch entzündlich verändert, während die axillaren und cervicalen Lymphdrüsen auch mikroskopisch keine Veränderung erkennen ließen.

In dem schwieligen Verdichtungsherd der linken Lungenspitze ließen sich mikroskopisch noch deutlich typische Tuberkel mit zentraler Verkäsung und reichlicher Bindegewebsvermehrung in der Nachbarschaft nachweisen. Dagegen fehlten in den durchmusterten Schnitten von den peribronchialen Lymphdrüsen sowohl Tuberkel wie auch Granulomherde.

Die mikroskopische Untersuchung der linken Tonsille und der angrenzenden Gaumenpartie bestätigte den beim Obduktionsergebnis bereits ausgesprochenen Verdacht, daß die Gangrän der Wange von einem Granulominfiltrat seinen Ausgang genommen haben könnte. Es fand sich nämlich zwischen dem jauchigen Zerfallsherd und dem oberen Tonsillenpol ein unscharf begrenztes, an Sternbergschen Riesenzellen ziemlich reiches Infiltrat, das einerseits in den Gangränherd überging, andererseits sich in das Gewebe der Gaumenmandel verfolgen ließ und hier an einer Stelle selbst bis an den epithelialen Überzug derselben heranreichte. So deckte das Mikroskop eine weitere seltene Lokalisation des Granuloms in diesem Falle auf, für die wir in der Literatur keine Analogien finden konnten.

Der erste cutane Herd, der in diesem Falle an der rechten Ferse vier Jahre vor dem Tode (Frühjahr 1909) sich entwickelt hatte, und möglicherweise die Eintrittspforte des Granulomvirus bezeichnete, dürfte wohl histologisch das Bild eines an Sternbergschen Zellen reichen Lymphogranuloms dargeboten haben. Es wäre sonst nicht möglich gewesen, daß vor der $1^1/_2$ Jahre später ausgeführten Amputation des rechten Unterschenkels der klinisch ausgesprochene Sarkomverdacht auf Grund des Befundes atypischer (Riesen-) Zellen in einem kleinen excidierten Gewebsstück auch histologisch gestützt worden wäre. Wir konnten nachträglich die damals angefertigten Schnitte nochmals



durchsehen und uns davon überzeugen, daß die dort vorhandene Gruppe mehrkerniger Riesenzellen wohl Sternbergschen Granulomzellen entsprach, daß dieselben aber bei der mangelnden Übersicht über die Nachbarschaft ganz wohl hätten auch für einen Teil eines großzelligen sarkomatösen Neoplasmas gehalten werden können und dies ganz besonders dann, wenn auch klinisch der Fall als sarkomverdächtig bezeichnet worden ist. Derartige Erfahrungen sprechen immer wieder gegen die vielfach übliche Excision allzu kleiner Gewebsstückchen zum Zwecke der bioptischen Untersuchung, da ein solches Vorgehen auch bei scheinbar eindeutigem und mit der klinischen Annahme übereinstimmendem Befund doch zu Irrtümern führen kann.

Die später aufgetretenen cutanen Herde haben auch weiterhin der mikroskopischen Untersuchung offenbar Schwierigkeiten bereitet und führten jedenfalls — wie dies aus den eingangs erwähnten krankengeschichtlichen Daten hervorgeht — nicht zur Annahme eines Lymphogranuloms, sondern zur Wahrscheinlichkeitsdiagnose eines luetischen, gummösen Prozesses, für den allerdings, wie bereits erwähnt, weder klinisch ein Anhaltspunkt bestand noch später bei der Nekropsie ein bestätigender Befund erhoben werden konnte.

Mit Rücksicht auf diese Schwierigkeiten in der richtigen Erkenntnis der wahren Natur der Hautveränderungen ist das Ergebnis der histologischen Untersuchung der später noch vorhandenen Hautherde sicherlich von Interesse. Es wurden sowohl der Leiche entnommene veränderte Hautpartien wie auch zwei kurz vor dem Tode excidierte Infiltrate (Ellenbogen und Nacken) untersucht.

In dem Hautstück vom Ellenbogen war das subepitheliale Bindegewebslager eingenommen von einem gleichmäßig nur wenig in die Tiefe reichenden und gegen den Rand zu sich allmählich verschmälernden kleinzelligen Infiltrat, das in der Mitte am deutlichsten ausgesprochen war. Es stand hier mittels schlanker, längs der Gefäße und Drüsenausführungsgänge verlaufender Ausläufer mit tieferen Cutisherden im Zusammenhang. Diese waren etwas größer, teils rundlich, teils unregelmäßig zackig, ziemlich scharf umgrenzt. Sonst sah man aber auch zwischen den Bündeln des Cutisgewebes, welches durchaus reaktionslos und kernarm war, meist parallel zur Oberfläche ziehende, dichte Zellanhäufungen, die teils kleine Gefäße umscheideten, teils auch ohne solche in engen Spalten einfache Zellreihen formierten.

Sämtliche Infiltrate bestanden ausschließlich aus Zellen vom Charakter der Lymphocyten und aus Plasmazellen. Größere mit hellen, ovalen Kernen versehene Zellen bindegewebiger Abstammung waren nur vereinzelt nachweisbar, Sternbergsche Riesenzellen fanden sich gar nicht vor, ebenso wie eosinophile polynuclaere Leukocyten vollständig fehlten. In der Tiefe des Coriums



auftretende kleine Fettgewebsläppchen waren gleichfalls von Infiltratszellen durchsetzt, die scharf auf diese Gebiete beschränkt waren und auf deren Anwesenheit das umgebende Gewebe auch hier nicht reagiert hat.

Das zweite der Nackenhaut entstammende, etwas größere Infiltrat unterschied sich von dem soeben beschriebenen durch die viel mächtigere Entwicklung der Herde in der Cutis und Subcutis. Sie erschienen teils rund, teils oval und waren gleichfalls von wenig oder gar nicht reagie-

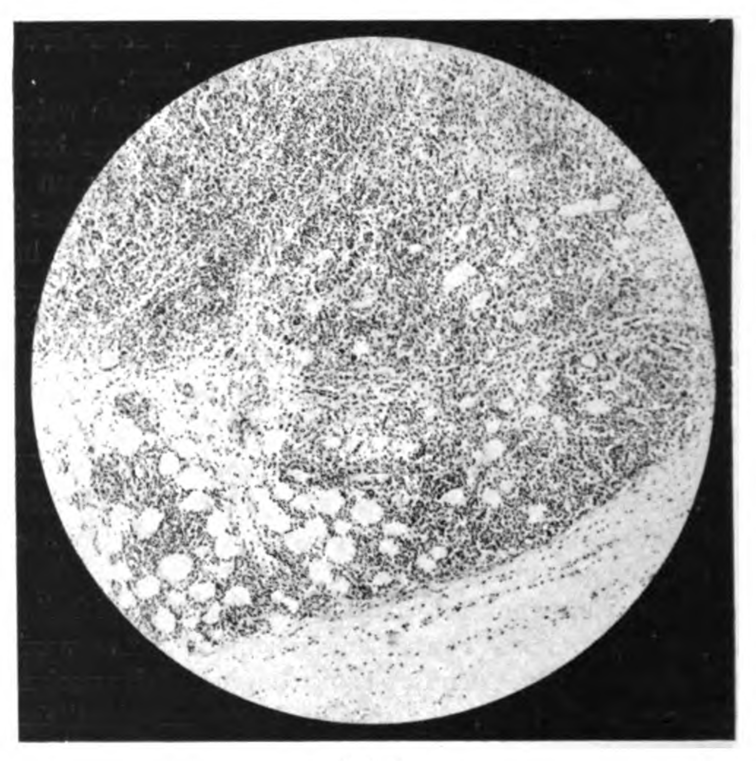


Abb. 2.

rendem Bindegewebe umgeben. Sie bestanden im allgemeinen aus denselben Elementen, wobei jedoch die Fibroblasten etwas deutlicher in den Vordergrund traten. In größeren Herden waren auch neugebildete Capillaren nachweisbar. Sternbergsche Riesenzellen suchte man auch hier vergebens, ebenso wie eosinophile Leukocyten.

Ein besonderes Gepräge verlieh den mikroskopischen Bildern die Infiltration der Fettgewebslappen (Abb. 2). Einzelne derselben waren so vollständig infiltriert, daß sich in ihnen nur noch vereinzelte Fettzellen nachweisen ließen; an anderen war das Infiltrat vom Rande her verschieden weit in die Läppchen zwischen die Zellen eingedrungen. Das zarte, die Läppchen umschließende Bindegewebe war vollständig normal und völlig reaktionslos,

wodurch sich diese infiltrierten Bezirke noch schärfer abgrenzten und noch deutlicher in Erscheinung traten (Abb. 2).

Eines der vielen flachen kleinen Infiltrate in der Scrotalhaut (Leichenmaterial) (Abb. 3) zeigte mikroskopisch eine diffuse, nicht allzu dichte Infiltration des Papillarkörpers, der Cutis und Subcutis, wobei sich nur periglandulär hier und da eine dichtere Ansammlung von Infiltratzellen vorfand. Auch hier herrschten lymphocytäre Elemente und Plasmazellen vor, drängten die Bindegewebs- und

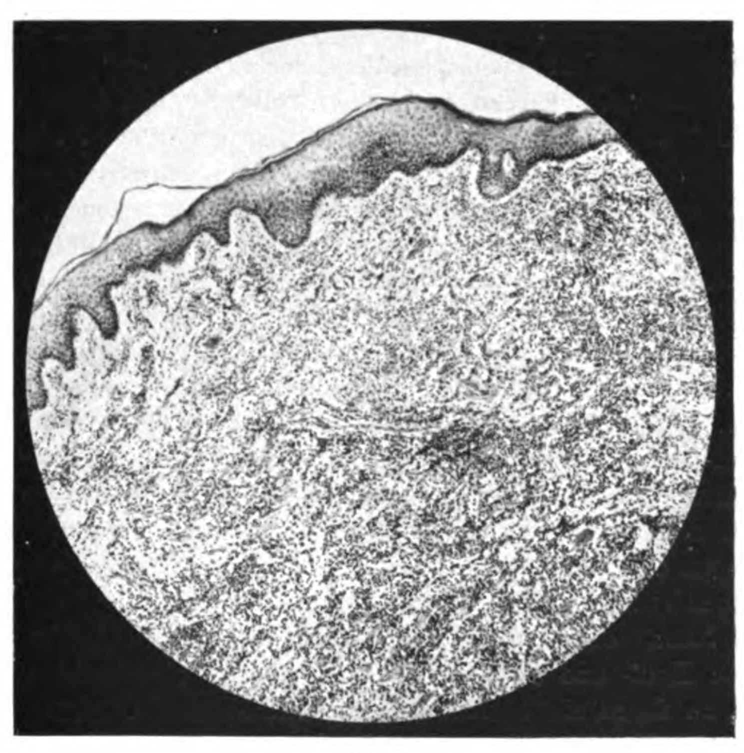


Abb. 3.

Muskelbündel auseinander, während Fibroblasten und insbesondere polynucleäre Leukocyten stark in der Minderzahl waren und Riesenzellen und eosinophile Elemente vollständig fehlten (Abb. 3).

In gleicher oder ähnlicher Weise zeigten auch Schnitte von infiltrierten Stellen der Rumpfhaut entzündliche Veränderungen, die ebenso wie die bisher geschilderten die Stellung einer bestimmten Diagnose nicht gestatteten.

Es fehlte den in einer gewissen Monotonie so gut wie ausschließlich aus Lymphocyten und Plasmazellen zusammengesetzten Herden jede sonstige, den Prozeß näher charakterisierende stärkere Mitbeteiligung von bindegewebigen bzw. endothelialen Elementen — die an eine besonders spezifische Art der Entzündung hätten denken lassen können.

Vor allem aber war das histologische Bild nicht danach angetan, den Gedanken an eine Lymphogranulomatose nahezulegen.

Der älteste und größte bei der Obduktion noch vorhandene Herd, das umfängliche Geschwür an der Vorderfläche des Scrotums, war histologisch durch die Ulceration sekundär derartig hochgradig verändert, daß auch er die Diagnose nicht ermöglichte, zumal auch hier Riesenzellen nicht aufzufinden waren.

Erst durch das mikroskopische Verhalten der umschriebenen Infiltrate in der Schleimhaut des Oesophagus und der harnleitenden Wege gewann man einen Anhaltspunkt zur richtigen Beurteilung der geschilderten cutanen Veränderungen.

Um Wiederholungen zu vermeiden, soll hier nur kurz vermerkt werden, daß die Schleimhautinfiltrate an den beiden erwähnten Stellen vorwiegend aus Lymphocyten und Plasmazellen sich zusammensetzten. Wenn sie auch dadurch sehr den cutanen Herden glichen, so waren doch schon Zellen von offenbar fibroblastischem Charakter reichlicher vorhanden und auch neugebildete capilläre Gefäße stellenweise auffindbar. Außerdem waren aber auch hier und da mehrkernige Zellen im Gewebe verstreut. Letztere hoben sich nicht sehr deutlich ab und waren erst bei stärkeren Vergrößerungen deutlich zu erkennen, stellten aber doch — obzwar sie kleiner als die gewöhnlichen Granulom-Riesenzellen waren — Sternbergsche Zellen dar; denn in den Infiltraten des Magens, des Dünn- und Dickdarms (Abb. 4) waren sie zahlreicher, größer und fielen schon bei schwächeren Vergrößerungen auf, so daß diese Herde ohne weiteres als typische Granulomknoten angesprochen werden konnten.

Man konnte demnach unschwer die histologischen Bilder der verschiedenen Haut- und Schleimhautherde in der Weise aneinanderreihen, daß sich an ihnen ein kontinuierlicher, allmählicher Übergang von den indifferenten Hautherden zu den durchaus typischen Granulomknoten des Darmes erweisen ließ, so daß die Annahme, die indifferent strukturierten Hautherde entsprachen den sonst in diesem Falle vorhandenen Granulominfiltraten wohl zweifellos zu Recht besteht, und der Gedanke, daß sie einer anderen, neben der Granulomatose gleichzeitig bestehenden Affektion zugeschrieben werden konnten, abzulehnen ist.

Für das Zutreffende dieser Auffassung spricht auch, daß der erste Herd dieses Falles nach dem Befund der ersten Probeexcision sicherlich zahlreiche Sternbergsche Riesenzellen aufgewiesen hat.

Diese Tatsache ist deshalb nicht unwichtig, weil man in Hinkunft bei der bioptischen Untersuchung von klinisch zweifelhaften, auf Granulom verdächtigen Hautherden mit dieser Erfahrung wird rechnen müssen und zur Stellung der Diagnose nicht unbedingt das klassische histologische Bild der Granulomatose verlangen wird.

Über die Ursache dieses abweichenden Verhaltens der meisten Hautinfiltrate können wir uns zur Zeit nur vermutungsweise aussprechen. Wir möchten da besonders darauf hinweisen, daß weniger stark hervortretende Abweichungen vom völlig typischen histologischen Bau auch sonst nicht selten zu beobachten sind. So ist der Gehalt an Riesenzellen bekanntlich ein verschiedener, nicht nur verschieden in verschiedenen Fällen, sondern auch in den einzelnen Herden ein und desselben Falles nicht immer der gleiche. Auch der Reichtum an Plasmazellen schwankt,

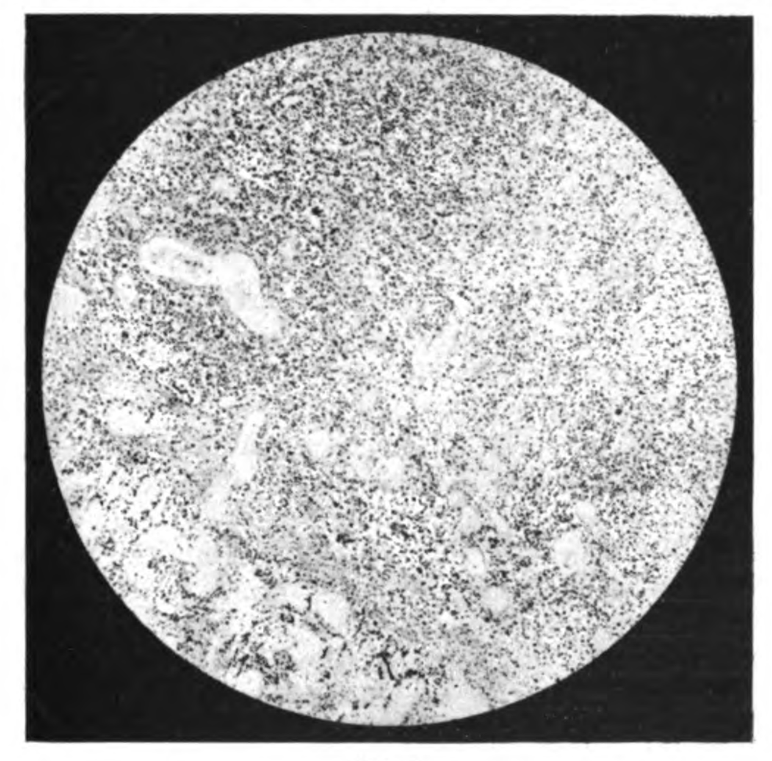


Abb. 4.

und eosinophile leukocytäre Elemente, die recht häufig dem Granulom ein besonderes Gepräge verleihen, fehlen nicht selten — wie auch in unserem Falle — vollständig. Alle diese Unterschiede sind unwesentlich, so auffallend sie auch in extremen Fällen sein mögen. Sie stellen nicht eine Besonderheit des Lymphogranuloms dar, sondern kommen in ähnlicher Weise auch anderen Granulationsgeschwülsten zu und sind teils abhängig von verschiedenen Virulenzgraden der die Reaktion auslösenden Erreger teils von der verschiedenen Disposition des befallenen Organismus, dessen Reaktionsweise auch im mikroskopischen Bild nicht immer in allen Einzelheiten die gleiche ist. Differenzen, die im Verlaufe einer lang dauernden Erkrankung zutage treten, könnten möglicherweise auch beim malignen Granulom in sich geltend machenden Immunitätsverhältnissen ihren Grund haben.

Was an dem mitgeteilten Falle dem Dermatologen am meisten Interesse abringt, sind naturgemäß die Erscheinungen an der äußeren Decke.

Die Hauterscheinungen, die bis nun als Teilerscheinungen der Lymphogranulomatose bekannt sind, stimmen mit dem Bilde, das unser Patient dargeboten hat, nur teilweise, und zwar im terminalen Stadium durch die disseminierte Knotenaussaat überein; wir haben bereits konstatiert, daß Erscheinungen eines ausgedehnten ulcerösen Prozesses in der Literatur nirgends ihr Analogon finden.

Die Veränderungen, welche die Lymphogranulomatose auf der Haut setzt, sind bekanntermaßen zweifacher Art. Man unterscheidet zwischen sog. nicht spezifischen, auch toxisch genannten Erscheinungen und spezifischen d. h. solchen, die durch das spezifische Zellenkonglomerat gebildet werden. Sie entsprechen einem Plus von organfremden Zellen und setzen sich aus Knötchen und knotenartigen Bildungen zusammen.

In der ersten Gruppe, d. h. den nichtspezifischen Hautveränderungen sind die häufigsten Erscheinungen der Pruritus (Waetzold, Blaschko, Buschke, Mauté u.a.), ein Juckreiz, meist ohne objektiv erkennbare Symptome. Er ist oftmals das erste Symptom der Erkrankung und ist mitunter bloß auf die Extremitäten, besonders die oberen, lokalisiert, andererseits aber auch universell und kann qualvoll werden. Er tritt meist in lange anhaltenden Paroxysmen auf, denen kurze Ruhepausen von Stunden folgen. Dermographismus kann fehlen oder auch bestehen. Bei manchen solchen Fällen besteht aber doch ein eigenartiges Hautsymptom, das scheinbar an die Follikel gebunden ist. Diese treten dann deutlicher hervor, entsprechen im Bilde fast einer Cutis anserina und fühlen sich ziemlich derb an. Ihre Farbe ist die der normalen Haut. Entzündung der Follikel selbst oder ihrer nächsten Umgebung besteht nicht.

Sekundär kann eine solche pruriginöse Haut selbstredend zerkratzt und mit Excoriationen bedeckt sein. Die Kratzeffekte sind dann meist strichförmig und an keine irgendwelche Form, auch nicht an die der evtl. elevierten Follikel gebunden.

Mit dem Pruritus ist häufig auch eine mehr oder weniger ausgedehnte Pigmentation verbunden, die universell oder lokalisiert sein kann. Jedoch kommen Pigmentationen auch ohne Pruritus vor. Über Stärke und Art dieser Pigmentation kann eine bestimmte Form nicht aufgestellt werden; sie schwankt zwischen lokalisierter und blaßbrauner Verfärbung und ausgedehnter, intensiver Bronzefärbung (Bowen). Bei der lokalisierten Pigmentation sind meist Stellen, die an und für sich dunkler sind (Axillae, Analgegend, Genitale), befallen. Die Farbe kann hier bis ans Schwarze reichen (Lehndorff). Diese Pigmentation



muß nicht als Folge einer Nebennierenerkrankung aufgefaßt werden, obwohl gerade die Nebennieren nicht selten durch lymphogranulomatöses Gewebe teilweise substituiert sind, denn sie tritt auch unabhängig von der Nebenniere auf.

Außerdem werden auch prurigoähnliche Hauterscheinungen beschrieben (Dubreuilh, Herxheimer, Höhne, Kreibich). Sie dürften der gesteigerten Entwicklung der oben beschriebenen follikulären Knötchenaffektion entsprechen.

Sehr selten sind kleine Hautblutungen beschrieben. Intensive, wie bei Leukämie kommen nicht vor.

Ob ein scarlatiniformes Exanthem wirklich auch als Teilerscheinung einer Lymphogranulomatose auftreten kann, muß dahingestellt bleiben, es ist in der Literatur nur ein einziges Mal von Klein beschrieben und war nicht so wie die anderen bekannten Exantheme von längerer Dauer, sondern nur sehr passagerer Natur. Es könnte sich in diesem Falle auch um ein toxisches Exanthem anderer, zufälliger Art gehandelt haben.

Ebenso sind lokalisierte teigig weiche, z. T. ödematöse Verdickungen und Schwellungen der Haut beschrieben, von denen es auch nicht absolut sicher ist, ob sie der Lymphogranulomatose zugehörig sind, wenngleich sie als Vorboten spezifischer Infiltrate auftreten können, d. h. wenn sich auch in ihnen spezifische Lymphogranulomknoten etablieren können. Ob diese Schwellungen bloß Folgeerscheinungen von durch Lymphogranulomatosemassen verlegter oder völlig verstopfter Gefäße sind und damit nur Symptome einer Stauung darstellen, oder ob bei der Lymphogranulomatose auch rein „toxische" Schwellungen zustande kommen können, wird nicht leicht zu entscheiden sein.

Wir müssen also derlei Symptome mit der entsprechenden Vorsicht beurteilen, zumal uns für die genannten Erscheinungen das Charakteristische im histologischen Bilde abgeht.

Ganz anders steht es mit jenen Fällen, bei denen Erythem und Blasenbildungen auftreten. Solche sind schon einige beschrieben. Sie werden so konform geschildert, daß an ihrer Zugehörigkeit zur Lymphogranulomatose nicht mehr gezweifelt werden kann. Der erste Fall wurde 1904 von Yamasaki beschrieben. Ihm folgten 1907 Bloch, 1913 Königstein und 1915 E. Hoffmann.

Das klinische Bild dieser Veränderung ist das klassische toxische Erythem mit Blasenbildung, ähnlich einem Pemphigus, nur daß in der Regel das Erythem das dermatologische Krankheitsbild beherrscht, während die Blasenbildung mehr in den Hintergrund tritt. Das Erythem ist ein blaß- bis rosarotes, meist konfluentes, dem die Blasen aufgesetzt sind. Letztere sind ebenso wie bei Pemphigus teils prall gespannt,



von verschiedener Größe, teils matsch, meist rein serös aber auch — allerdings selten — sanguinolent. Konfluenz mehrerer Blasen und Abschiebung der Blasendecken auf größere Flächen hin, können Veränderungen entstehen lassen, wie sie bei Verbrennungen II. Grades resultieren.

Dieses Bild der Hautsymptome ist uns für die toxischen Erscheinungen der Lymphogranulomatose schon so bekannt, daß man bei Beurteilung ähnlicher, temporär abheilender „Pemphigus"-Fälle, die sich mit Erythemen einleiten, die Lymphogranulomatose stets in den Kreis der Differentialdiagnose ziehen muß.

Daß die Erscheinungen speziell dieser erythematös-bullösen Art rein toxischer Natur sind, d. h. nur sekundär aus den Reizprodukten der lymphogranulomatösen Drüsen entstehen, will speziell E. Hoffmann erwiesen haben, der durch Röntgenisierung der erkrankten Drüsen Rückbildung der Hauterscheinungen beobachtet hat, ähnlich wie Blaschke bei der operativen Entfernung der befallenen Drüsen Stillstand des Pruritus konstatieren konnte — bei dem chronisch progredienten Krankheitsbild allerdings nur für kurze Zeit. Mit dem Wiederauftreten der Drüsensymptome rezidivierten auch die Hauterscheinungen, ganz konform, wie wir solche Beziehungen auch bei der Leukämie kennen.

Ob nun alle die als nichtspezifisch oder toxisch angesprochenen Symptome nicht doch auch mikroskopisch als Lymphogranulomatose aufzufassen wären, kann nicht so einfach von der Hand gewiesen werden. Haben wir doch zeigen können, daß auch sog. spezifische Knotenbildungen in der Haut ganz und gar nicht immer dem von Sternberg-Groß aufgestellten Typus der Infiltrate entsprechen müssen. Ja wir konnten sogar Übergänge von klassischen Lymphogranulomatosis-Infiltraten zu ganz uncharakteristischen kleinen Infiltrationsherden nachweisen, die bloß in einer geringfügigen perivasculösen Einscheidung von Lymphocyten bestanden hat.

Sind diese besprochenen Hautveränderungen — besonders da sie häufig das I. Symptom der Erkrankung darstellen — oftmals schwer zu deuten — wenigstens was ihre Zugehörigkeit anlangt — so sind die spezifischen lymphogranulomatösen Exantheme und sonstigen Hautaffektionen oft auch nicht mit geringeren Schwierigkeiten zu diagnostizieren, um so mehr da das morphologische Bild dieser spezifischen Hautläsionen der Lymphogranulomatose noch nicht abgeschlossen zu sein scheint.

Die Haut erkrankt spezifisch durch die Lymphogranulomatose in verschiedener Weise. Die Infiltrate, die sich entwickeln, wachsen im allgemeinen bekanntlich zu Tumoren verschiedener Größe heran. Zumeist sind es kleine Knötchen oder Tubercula, die in lokalisierter, disseminierter oder chorymböser Anordnung zu finden sind. Die disse-



minierte Anordnung scheint die häufigste zu sein. Wir begegnen ihr in den Fällen von Groß, Gaucher und Weißenbach, Hecht, Nobl und Rusch. Die Primärläsion stellt dann ein Knötchen oder einen Knoten dar, der von hellgelblichbrauner oder braunvioletter Farbe ist und Linsen- bis Bohnengröße erreicht. Die Konsistenz ist nicht gerade derb zu nennen. Die Knoten treten bei oberflächlichem Sitz steil aus der Cutis hervor; tiefer cutan situierte sind dementsprechend flacher. Die Oberfläche ist glatt wie durch geringe Exsudation erodiert, doch kommen auch — wie der Scrotalknoten unseres Falles lehrt — Ulcerationen vor. Die disseminierten Knoten trifft man meist am Stamm, dooh auch bloß an den Extremitäten und dann besonders streckseitenwärts, endlich im Nacken, am Scrotum und in den Brustwarzen (Lokalisationen, wie sie auch der Leukämie zukommen). Auffallend ist in unserem Falle eine chorymböse Anordnung kleinerer Knoten um einen großen. Ähnliches hat auch Bruusgaard gesehen.

Dieser disseminierten und gruppierten Knotenaussaat stehen Beobachtungen mit nur vereinzelten Knoten (Friese) oder sogar mit nur einem solitären Knoten (Heinz, Heuck) gegenüber. Diese Knoten erreichen nicht umfänglichere Größe und imponieren oft als Sarkome, können sich jedoch, wie alle Infiltrate der Lymphogranulomatose spontan zurückbilden.

Große Knoten bis zu Apfelsinengröße sind u. a. von Ragusin und Silbley beschrieben. Als Charakteristicum wird derbe Konsistenz und Mangel einer Ulceration angegeben. Diese Fälle sind aber nicht einwandfrei untersucht. Speziell über den Fall Silbley wurde in der Royal Society in London viel diskutiert. Wir können deshalb die Form dieser tumorartigen Veränderungen nicht ohne weiteres in das ohnedies schon vielgestaltige Bild der Lymphogranulomatose aufnehmen.

Anders steht es mit dem Falle Neumann und L. Pick. Diese beiden Autoren beschreiben zwei scheibenförmige flache, derbe Knoten in der Cutis der Mamma und kugelige größere Tumoren in der Subcutis. Das ganze Krankheitsbild imponierte als Mammacarcinom. Solche Bilder auch ohne Hautveränderungen, bloß als primäres Mammacarcinom imponierend, finden sich auch sonst in der Literatur.

Sehr selten kommt es zu Hauterscheinungen, die der Mycosis fungoides, und zwar in allen ihren Stadien gleichen. Universelle Rötungen mit ekzemartigen Plaques, Infiltrationen und schließlich Tumorbildungen beweisen, daß die Haut bei Lymphogranulomatose gleichzeitig toxisch und spezifisch erkranken kann. Solche, allerdings scheinbar äußerst seltene Fälle können sich auch kombinieren mit hochgradigen Pigmentationen (Bowen). Der beste Repräsentant dieser Gruppe ist der Fall Arndt, der oberflächliche Verdickungen, tief cutane und subcutane flächenhafte Infiltrationen



(Erythrodermien) und rundliche tumorartige Bildungen aufwies und auch im Verlauf durch ca. 20 Jahre ganz dem Bilde der Mycosis fungoides glich mit der Ausnahme, daß er mit Drüsenschwellungen einherging und, was die Diagnose der Lymphogranulomatose erst ausmachte, im histologischen Befund der Sternberg-Großschen Erkrankung völlig glich. Die beiden klinischen Bilder der Mycosis fungoides und der Lymphogranulomatosis können einander so vollkommen gleichen, daß K. Ziegler sich zu der Mutmaßung verleiten läßt, daß die Mycosis vielleicht nichts anderes als eine bloß auf die Haut lokalisierte Lymphogranulomatose sei, eine Mutmaßung, der mit Arndt nicht energisch genug entgegengetreten werden kann. Toxische und spezifische Formen kommen übrigens meist getrennt zur Beobachtung. Kombinationen von kleinen Tumoren und Erythemen (Königstein) gehören zu den Seltenheiten.

Schließlich sei noch auf das bis nun in der Literatur nirgends niedergelegte Vorkommen ausgedehnter Geschwürsbildung hingewiesen, wie es unser Fall gezeigt hat.

Die Erkrankung begann mit einer Geschwürsbildung an der Ferse, über deren Aussehen leider keine Beschreibung aufzubringen ist, da sie überall, wo der Patient in Behandlung getreten ist, als luetisches Gumma aufgefaßt worden ist. Diese Ulceration leitete also den Prozeß ein, ein Vorkommnis, wie es für die Lymphogranulomatose nicht bekannt ist. Von hier aus kam es nach allmählicher spontaner Abheilung — wie nach einem Primäraffekt — zunächst und zwar nach einem Trauma zu einer Infiltration über dem Knie desselben Fußes, die nun ausgedehnt zerfiel. Nach der Beschreibung Ewalds hatte das Geschwür deutlich serpiginösen Charakter, aufgeworfene Ränder und jauchig belegten Grund. Es saß nur in der Haut und im Unterhautzellgewebe und ließ sich gut über den tieferen Schichten verschieben. Seine Ähnlichkeit mit einem Gumma lueticum war nicht zu verkennen (Abb. 1). Patient wurde ja auch dementsprechend antiluetisch behandelt.

Es ist bekannt, daß das Bild der ulcerierten, serpiginösen Gummen nicht nur von der Syphilis erzeugt, sondern auch von anderen Prozessen nachgeahmt werden kann. Carcinoma wie Tuberkulose — man denke nur an das zerfallende Erythema induratum — sind darin Meister. So hat es sich gezeigt, daß auch die Lymphogranulomatose ähnliches produzieren kann.

Besonders interessant erscheint aber die weitere Propagation des zwischen Fersen- und Knieulcus latent gebliebenen Prozesses. Diese erfolgte scheinbar auf dem Wege der Lymphgefäße. Vom Ulcus aus erstreckte sich eine Kette von haselnuß- bis walnußgroßen Knoten an der Innenseite des Oberschenkels bis etwa in die Mitte desselben. Die Haut über denselben war violett verfärbt und verkrustet. In den Leisten ein Konvolut bis bohnengroßer mäßig harter, gegeneinander

etwas verschieblicher Lymphdrüsen. Auch dieses Bild ist in den Beschreibungen der Lymphogranulomatose neu. Es entspricht im Aussehen der Lymphangitis tuberculosa oder sporotrichotica. Daß diese Lymphangitis nicht etwa sekundärer Natur ist, bedingt durch Eiterbakterien, dafür spricht der chronische Verlauf.

Das Krankheitsbild hat in unserem Falle scheinbar von der Haut seinen Anfang genommen und hat sich auf dem Wege der Lymphbahnen weiter entwickelt, um so zur Verallgemeinerung zu führen.

In den meisten Fällen der Literatur kann man einen — man möchte sagen — gewissen Primärherd konstatieren, eine Eintrittspforte annehmen. In dem einen Falle weisen die ersten Symptome und Manifestationen auf eine Eintrittspforte im Darm, in dem anderen auf eine solche in den Atmungsorganen. In jenen Fällen, die mit Lymphdrüsenschwellungen am Halse beginnen, mag die Mundhöhle die Eintrittspforte abgeben. In unserem Falle scheint es die Haut der Ferse gewesen zu sein, von wo aus das Virus in den Körper gelangt ist. Die Haut ist hier also scheinbar zuerst, d. h. primär erkrankt und ante exitum auf hämatogenem Wege sekundär ein zweites Mal befallen worden. Dieses primäre Befallenwerden der Haut, die Propagation in den Lymphbahnen, die hämatogene Aussaat, das sind Momente, die für die bakterielle Ätiologie der Lymphogranulomatose eine beredte Sprache reden.

Alle die genannten toxischen und spezifischen Erscheinungen an der Haut sind bis nun nur bei Fällen gesehen worden, die mit mehr oder weniger ausgesprochenen peripheren Drüsenschwellungen einhergehen. Da ist es hervorhebenswert, daß unser Fall trotz mehrfacher spezifischer Hautsymptome so wenig periphere Drüsenschwellungen gezeigt hat, daß an Lymphogranulomatose keiner der vielen Beobachter gedacht hat.

Fälle typhoider Art, d. h. Fälle von Lymphogranulomatose, die als die hervortretenden Symptome Diarrhöen, Fieber, Milztumor und Leukopenie zeigen, haben bis nun wenigstens keine Hauterscheinungen gesetzt, es sei denn, daß die Haut Symptome zeigt, die nur als Folge-, nicht aber als Teilerscheinung der Erkrankung aufzufassen ist. Hierher gehören Ödeme durch Druck größerer tiefer Lymphdrüsenpakete oder Ikterus durch Kompression des Ductus choledochus.

Wie die Haut dürfte schließlich auch die Schleimhaut des Mundes erkranken können. Beobachtungen spezifischer Infiltrate in der Mundhöhle fehlen zwar in der Literatur, doch zeigt unser Fall die linke Tonsille an ihrem oberen Pol infiltriert, und dieses Infitrat in einen gangränösen Herd der Wange übergehen.

Nichtspezifische, erythem-bullöse Eruptionen in der Mundhöhle sind in der Literatur bereits beschrieben. Bloch, E. Hoffmann und Königstein (I. Fall) haben solche mitgeteilt.

Ist durch die Beobachtung unseres, wenn auch lange Zeit unklaren Falles eine neue Hauterscheinung der Lymphogranulomatose aufgestellt worden, so muß noch betont werden, daß die Erkrankung durch die postmortale makroskopische und mikroskopische Untersuchung absolut einwandfrei als Lymphogranulomatose erkannt worden ist. Die bestehenden Ulcerationen als etwa durch eine andere komplizierende Erkrankung bedingt aufzufassen, erscheint durch den histologischen Befund widerlegt.

Steht für die Diagnose die histologische Untersuchung obenan, so sind alle anderen Untersuchungen von minderem Wert. So wurde eine Blutuntersuchung bei dem Patienten nicht durchgeführt und auch unseres Wissens von keiner der Stationen, in denen der Patient gelegen ist, vorgenommen. Der klinische Verlauf ließ eben in keiner Weise an eine Lymphogranulomatose denken. Im übrigen hat es sich gezeigt, daß alle die Behauptungen, die für die Lymphogranulomatose einen bestimmten Blutbefund gefordert haben, nicht so ganz zu Recht bestehen. Das Blutbild der Lymphogranulomatose ist so polymorph, wie die Erkrankung als solche. Heute kann dem Blutbilde nur mehr eine untergeordnete differentialdiagnostische Bedeutung zukommen; denn Lymphocytose kommt neben polymorphkerniger neutrophiler Leukocytose ebenso wie neben Leukopenie vor. Die Eosinophilie ist ganz inkonstant.

Zur Klärung der Ätiologie der Lymphogranulomatose konnte unser Fall leider nichts beitragen. Vielfach durchgeführte Untersuchungen sowohl im Schnitt wie mittels Antiforminverfahren konnten grampositive granulierte Stäbchen nicht nachweisen[1]). Steht auch diese Bakterienform nicht einwandfrei als ätiologischer Faktor fest, so hat sie doch nach den Untersuchungen von Much und Fränkel, eine sehr große Wahrscheinlichkeit für sich, um so mehr, da sie von zahlreichen Nachuntersuchern bestätigt wird (O. Mayers, Fischer, Josselin de Jong, Löffelmann, Beumelberg und Kusunoki).

Das Tierexperiment, das durch Verimpfung von Haut- und Drüsenmaterial angestellt worden ist, verlief z. T. im Sinne anderwärts durchgeführter Untersuchungen: Die Tiere gingen nach Wochen marantisch ein. Selbst Weiterverimpfung geschwollener Drüsen, die sich im erstgeimpften Versuchstier fanden, auf andere Meerschweinchen ergab kein positives Resultat. Es konnte somit auch durch das Tierexperiment die Lymphogranulomatose der ätiologischen Klärung nicht näher gebracht werden. Der Fall erschien uns übrigens von vornherein durch die Komplikation einer tuberkulösen Spitzenaffektion nicht geeignet hierzu; denn im Vordergrund des Interesses steht in der ätiologischen

[1]) Die Untersuchungen konnten nur mit Kriegs-Antiformin durchgeführt werden. Bedeutend wirksameres Friedens-Antiformin stand nicht zur Verfügung.



Frage die Beziehung der Lymphogranulomatose zur Tuberkulose. Die Frage steht heute so: Ist die Lymphogranulomatose eine Tuberkulose oder bloß eine der Tuberkulose nahestehende bacilläre Infektion.

Will man vorerst diese Frage lösen, dann darf man zu darauf hinzielenden Untersuchungen nur solche Fälle von Lymphogranulomatose verwenden, die makroskopisch und mikroskopisch frei von Tuberkulose sind. Erst wenn eine größere Zahl reiner Lymphogranulomatosefälle, d. h. solcher ohne Tuberkulose — im Tierexperiment — evtl. bei weiterer Verimpfung — Tuberkulose ergibt, dann sind wir zur Annahme berechtigt, zu der in neuerer Zeit so viele Autoren wieder hinneigen, daß die Lymphogranulomatose nichts anderes als Tuberkulose ist.

Gewiß gibt es für diese Entscheidung auch andere Wege. Die Züchtung der in den meisten Fällen gefundenen granulären Stäbchen, sowie auch das Studium der Biologie der Tuberkelbacillen könnten ebenso Licht in die ätiologische Forschung der Lymphogranulomatose bringen. Alle diese Wege werden von den verschiedenen Untersuchern gegangen. Nur fehlt dem einen oder anderen noch die Bestätigung entsprechender Nachuntersucher, so daß die Frage der Ätiologie der Lymphogranulomatose trotz der vielen grampositiven Stäbchenbefunde heute als noch nicht geklärt betrachtet werden kann.

Das Vorstehende setzt voraus, daß die Lymphogranulomatose ein einheitlicher Prozeß ist. Dazu muß aber noch erwähnt werden, daß die Zahl jener Autoren keine geringe ist, die für die Lymphogranulomatose eine einheitliche Ätiologie ablehnen und meinen, daß die Lymphogranulomatose bloß eine Reaktion des lymphatischen Gewebes auf verschiedene toxische Reize darstellt. Ist es auch ein überwundener Standpunkt, sogar die Lepra hier mit verantwortlich zu machen, so wird doch die Lues neben der Tuberkulose immer noch als möglicher ätiologischer Faktor namhaft gemacht. Es werden hier immer wieder die histologischen Befunde luetisch gummöser Lymphome, wie sie Löwenbach erhoben hat, genannt, dabei aber übersehen, daß solche klinische Erscheinungen allerdings der Lymphogranulomatose ähnlich sehen können, auf spezifische Therapie sich aber gut und relativ rasch zurückbilden, während die Lymphogranulomatose das nicht tut. Speziell die in einigen Fällen positive Wassermann-Reaktion und der positive Spirochätenbefund wirkten verwirrend, und unser Fall könnte durch die serpiginöse Ulceration ebenso gedeutet werden. Wir möchten dieser Meinung entgegentreten. Eine zufällig komplizierende Lues mag gleichzeitig neben einer Lymphogranulomatose vorkommen, wird aber schließlich auf spezifische Therapie abklingen, während die Lymphogranulomatose sich durch alle möglichen therapeutischen Versuche evtl. bessern, aber niemals heilen läßt.

Alle die die Einheit der Lymphogranulomatose bedrohenden Arbeiten liegen im übrigen zurück, und Verfechter dieser Theorie werden an Zahl stets geringer, was zum größten Teile der gründlichen und überzeugenden Arbeit Fränkel und Muchs zu danken ist, welche die granulären Stäbchen als wahrscheinlichsten, immer wieder sich vorfindenden ätiologischen Faktor dargestellt haben. Diese Befunde haben so viele positive gleichartige Betätigung erfahren, daß an der Einheit und Infektiosität der Lymphogranulomatose heute nicht mehr gezweifelt werden kann.

Für die überaus freundliche und wertvolle Unterstützung bei der Beurteilung der Präparate sage ich Herrn Prof. Dr. Maresch meinen herzlichsten Dank.

Nachtrag.

Nach Fertigstellung vorstehender Arbeit ist die Publikation Dössekkers aus der Klinik Jadassohn erschienen (dieses Archiv **126**, 596). Es konnte auf diese Arbeit keine Rücksicht mehr genommen werden. Kurz sei nur hervorgehoben, daß Dössekker in seinem Falle auch einen scheinbaren primären Hauttumor vermerkt und daß auch in seinem Falle intra vitam keine Diagnose gestellt werden konnte. Auch die bioptische mikroskopische Untersuchung hat vollkommen versagt. Es scheint also, daß die mikroskopischen Befunde doch nicht immer so typisch sind, als allgemein angenommen wird. Dössekkers Fall weist damit mit unserem mehrfache Analogien auf.

Literaturangaben

sind dem Referate über Lymphogranulomatosis zu entnehmen, das Kren am 11. VII. 1918 in der Wiener Dermatologischen Gesellschaft gehalten hat (vgl. dieses Archiv **125**, 561).



Zur Behandlung der Lues mit Silbersalvarsan[1]).

Von
Rudolf Krösing.

(Aus der Hautabteilung des Städt. Krankenhauses zu Stettin.)

Die wissenschaftlichen Voraussetzungen für die Anwendung des Silbersalvarsans bei Syphilis als bekannt voraussetzend, möchte ich kurz in folgendem über die Erfahrungen, die ich auf meiner Abteilung mit diesem neuen Antisyphiliticum gemacht habe, berichten.

Wir haben auf der Abteilung das mir freundlicherweise von Geheimrat Kolbe zur Verfügung gestellte Silbersalvarsan seit dem Juni d. J. an 40 männlichen und 27 weiblichen luetischen Patienten angewandt.

Es wurden im ganzen 540 intravenöse Injektionen bei diesen 67 Kranken gegeben, und zwar in der Regel 3 mal 0,1, 3 mal 0,15, 5—6 mal 0,2, 2—3 mal 0,25 in Anlehnung an die mir von Kolbe zugegangenen allgemeinen Richtlinien. Diese Dosen gaben wir durchschnittlich alle 3—4 Tage. Selbstverständlich richteten wir uns ganz nach dem Vertragen des Mittels, blieben manchmal länger bei derselben Dosis stehen oder injizierten in längeren Abständen. 35 Fälle wurden nur mit Silbersalvarsan behandelt, 17 Männer und 18 Frauen. Davon sind für unsere Betrachtung 26 verwertbar, die übrigen schieden vor der Beendigung der Kur aus der Behandlung aus, indem sie gegen unsern Rat das Krankenhaus vorzeitig verließen, weil sie sich für gesund hielten, bei anderen ist die Behandlung noch nicht abgeschlossen.

Die Injektionen wurden im allgemeinen ganz gut vertragen. Temperatursteigerung nach der Injektion blieb in etwa $1/3$ der Fälle ganz aus, in einem weiteren Drittel trat sie im Mittel mit 38° bis 39°, ausnahmsweise mit 40° und darüber nur nach der ersten Injektion auf. Ich möchte sie mit Pinkus durch massenhaften Zerfall von Spirochäten und Freiwerden von Endotoxinen erklären. Im letzten Drittel sahen wir Temperatursteigerung im Verlauf der Behandlung ein- oder mehrmals auftreten, und zwar gänzlich regellos und unabhängig von der Höhe der Dosis, manchmal nur bei den ersten Injektionen, in anderen Fällen nur bei den letzten, in noch anderen unregelmäßig

[1]) Nach einem im wissenschaftlichen Verein der Ärzte zu Stettin Dezember 1919 gehaltenen Vortrag.

bald nach dieser, bald nach jener Einspritzung. Jedoch in keinem Falle nach jeder. Die Grenzwerte waren 37,8—40,8°. Dabei klagten die Kranken manchmal über Kopfschmerzen, Schwindel, allgemeines Übelbefinden, jedoch waren diese Begleiterscheinungen nie erheblicher Art und am nächsten, spätestens übernächsten Tage verschwunden. Die vom Kollargol her bekannten angioneurotischen Erscheinungen, Rötung und Schwellung des Gesichts unmittelbar nach der Injektion, sahen wir nur in einem Falle, bei diesem aber wiederholt. Zufälle von Bedeutung, Neurorezidive, Ikterus, Salvarsandermatitis, Hirnschwellungs- oder encephalitische Erscheinungen kamen nie zur Beobachtung. Vorübergehende Albuminurie in einem Falle.

Alles in allem können wir sagen, daß wir von schädigenden Nebenwirkungen des Präparates weniger gesehen haben als die Mehrzahl der übrigen Autoren. Das mag z. T. daran liegen, daß wir es stets sehr verdünnt und langsam, in ganz allmählich steigenden Dosen und in längeren Intervallen gaben, während unsere Vorgänger noch teilweise der Kenntnis dieser besten Anwendungsweise entbehrten. So sah Bruhns die Blutwallung nach dem Kopf nebst den erwähnten Begleiterscheinungen nach Silbersalvarsan bei 26 Patienten 65 mal, Hauck in 15% seiner Fälle. Beide verdünnten das Mittel nur in 10 ccm Wasser. Salvarsanexantheme unter verschiedenem Bilde, scharlachartig, urticariell, als diffuse Rötung und Schwellung mit späterem Nässen und zum Schluß allgemeiner Exfoliation beschreibt eine ganze Reihe Autoren. Bruhns sah sie 5 mal bei 65 Kranken, auf der Bonner Klinik sah man nur ein Exanthem unter 82 Fällen, auf der Würzburger 3 bei 67 Fällen. In all diesen Fällen klang das Exanthem allmählich ab. Es ist nur ein Fall von Riecke bekannt, der unter dem Bilde universeller Erythrodermie mit Nässen und großlamellöser Abschuppung ad exitum kam. Sog. Frühikterus nach Silbersalvarsan findet man in der Literatur nur 3 mal von Bruhns, je einmal von der Bonner und Würzburger Klinik angegeben. Alle gingen in Heilung aus. Scholtz in Königsberg, Hoffmann in Bonn und Riecke in Göttingen verloren je einen Kranken an Encephalitis haemorrhagica.

Die Urteile aller Autoren stimmen darin überein, daß die Wirkung des Silbersalvarsans auf die klinischen Erscheinungen der Syphilis im allgemeinen recht günstig ist. Unsere Erfahrungen stimmen damit überein. Am promptesten gingen die allgemeinen Exantheme der Sekundärperiode zurück und die Schleimhautplaques der Mund- und Rachenhöhle, natürlich erforderten die papulösen allgemeinen Exantheme längere Einwirkung des Mittels als die makulösen. Aber auch sie schwanden doch im Verlauf der Behandlung restlos. Nicht so in allen Fällen die Genitalpapeln! Hier konnten wir minimale Reste, wenn auch epithelialisiert, manchmal noch bis in die spätern Abschnitte



der Kur feststellen. Während das Gros der Initialsklerosen, namentlich die ganz jungen des Inkubationsstadiums, nach ein paar Injektionen spurlos verschwunden waren, leisteten die älteren stark indurierten Formen oft erheblichen Widerstand und blieben auch noch zum Schluß der Behandlung palpabel. Das gleiche gilt von den Drüsenschwellungen, je frischer, um so schneller schwanden sie, je älter, um so hartnäckiger hielten sie sich.

Von tertiärsyphilitischen Ausschlägen behandelten wir nur einen Fall, eine ausgedehnte gummös-ulceröse Zerstörung der Stirn- und Schläfenhaut. Er kam im Verlauf der Behandlung zur vollständigen Resorption und Vernarbung.

Wenn ich die Leistungsfähigkeit des Silbersalvarsans in bezug auf die klinischen sichtbaren Erscheinungsformen der Syphilis im ganzen überblicke, muß ich sagen, daß es nicht mehr, aber auch nicht weniger leistet als das Neosalvarsan in der üblichen Anwendung. Einen recht zuverlässigen Gradmesser für die Beurteilung eines Antisyphiliticums bildet seine Einwirkung auf die Wassermannsche Reaktion. Die Blutuntersuchung wurde durchschnittlich 2 mal wöchentlich vorgenommen. Im allgemeinen konnten wir feststellen, daß die Reaktion gradatim mit der Anzahl der Injektionen schwächer positiv wurde, wenn es auch oft, namentlich in den späteren Stadien der sekundären Rezidivsyphilis, oft sehr lange dauerte, ehe sich der Einfluß in diesem Sinne bemerkbar machte und in nicht wenigen Fällen ein völliges Negativwerden der Reaktion nicht gelingen wollte.

Von 16 Fällen dieser Art, davon 3 allgemeinen makulösen und makulopapulösen Ausschlägen und 13 Fällen mit Genitalpapeln wurden 5 negativ nach 1—$2^1/_2$ g des Mittels, verteilt auf 8—14 Einspritzungen; 11 Fälle blieben aber positiv nach $1^1/_2$—$2^1/_2$ g des Mittels, wenn auch in allen Fällen die Reaktion zum Schluß der Behandlung schwächer positiv geworden ist, als sie zu Anfang war. Sie war in all diesen elf Fällen vor der Behandlung 4fach positiv und wurde 3 mal 3fach, 4 mal 2fach und 4 mal einfach positiv.

In 9 Fällen des primären Stadiums bewährte sich das Mittel gut. Bei einem Falle mit noch negativer Seroreaktion blieb die Reaktion während der Behandlung negativ, in den übrigen 8 Fällen war sie schon positiv, wurde aber in allen 8 Fällen während der Behandlung negativ.

Über die Dauerwirkung des Silbersalvarsans ist selbstverständlich noch nichts zu sagen. Wir sahen bisher bei einer Patientin, die 2,35 g in 13 Injektionen erhalten hatte und nicht wassermannnegativ geworden war, nach $3^1/_2$ Monaten ein Rezidiv in Form genitaler Papeln. Ich bin überzeugt, daß dies Rezidiv nicht das einzige ist; unter den nicht negativ Gewordenen wird voraussichtlich noch eine ganze Anzahl



Rezidive bekommen. Bei der nicht befriedigenden Wirkung auf die Wassermannsche Reaktion bei den Sekundärfällen sah ich mich veranlaßt, das Silbersalvarsan mit Hg zu kombinieren, wie ich in Übereinstimmung mit vielen anderen seit Jahren Neosalvarsan und Hg zu kombinieren pflege. Wenn auch die so behandelten Fälle noch nicht zahlreich genug sind, um die Überlegenheit dieser Methode über die reine Silbersalvarsanbehandlung zu beweisen, so kann man schon jetzt so viel sagen, daß der Umschlag der positiven Reaktion in die negative schneller erfolgt bei kombinierter Behandlung. Dasselbe hat Hoffmann feststellen können. Er fand z. B. die Wassermannsche Reaktion bei reiner Silbersalvarsanbehandlung nach 0,8 g nur 1 mal, bei kombinierter Behandlung jedoch 8 mal ins Negative umschlagen. Wir haben uns nicht davon überzeugen können, daß, wie Hugo Müller, Gennerich, Wechselmann behaupten, der Organismus diese Kombination nicht verträgt; wir haben schwerwiegende Nachteile, wie starke Gewichtsabnahmen oder stärkere Störungen, bisher ebensowenig bei dieser Kombination, wie in mehreren Jahren bei gleichzeitiger Anwendung von Neosalvarsan und Hg gesehen.

Vor allem sollte man meines Erachtens ältere Fälle kombiniert behandeln, die zwar klinisch unter Silbersalvarsan ganz gut heilen, aber, wie ich gezeigt habe, serologisch meist sehr hartnäckig positiv bleiben.

Ob diese Fälle durch erhöhte Gesamtdosen wirksamer zu beeinflussen sind, ist möglich, ja sogar wahrscheinlich. Kolbe rät neuerdings bis zu einer Gesamtdosis von 3—4 g zu gehen, verteilt auf 10 bis 14 Einspritzungen zu 0,3 oder 15—20 zu 0,2 g. Wir haben uns bei unseren Versuchen an die damals von ihm empfohlenen kleineren Dosen von 2,5 g bei Männern und 2—$2^1/_2$ g bei Frauen gehalten, werden aber in Zukunft in denjenigen Fällen, die dann noch positiv reagieren, mit Silbersalvarsan fortfahren.

Zusammenfassend können wir auf Grund unserer Beobachtungen also eine im ganzen zufriedenstellende Wirkung auf die klinischen Erscheinungen der Syphilis konstatieren, etwa gleichend dem Neosalvarsan. Die Wirkung auf das serologische Verhalten ist wechselnd. Frühsyphilis mit positiver Reaktion wird sicher durch 2—2,5 g negativ, ältere Allgemeinsyphilis mit positivem Wassermann nur in $^1/_3$ der Fälle. Abgesehen von belanglosen Temperatursteigerungen und ganz seltenen ebenfalls belanglosen anderen Nebenwirkungen wird Silbersalvarsan gut vertragen. Es ist dem Neosalvarsan gleichwertig, aber weniger zersetzlich und darum weniger giftig.



Autorenverzeichnis.



